UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951 No 52

LES INCIDENCES PRATIQUES DE LA CULTURE DU BACILLE DE KOCH DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1951

PAR

JACQUES CARBONNIER

Né le 14 Février 1924, à Arnouville (Seine-et-Oise)

MEMBRES DU JURY

MM. ANDRIEU, *Président*
GADRAT
LAPORTE
BAUDOT
BAZEX, *Suppléant*

Assesseurs

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Palais
TOULOUSE
—
1951

LES INCIDENCES PRATIQUES DE LA CULTURE DU BACILLE DE KOCH DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951 — N° 52

LES INCIDENCES PRATIQUES DE LA CULTURE DU BACILLE DE KOCH DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1951

PAR

JACQUES CARBONNIER

Né le 14 Février 1924, à Arnouville (Seine-et-Oise)

MEMBRES DU JURY

MM. ANDRIEU, *Président*
GADRAT
LAPORTE
BAUDOT
BAZEX, *Suppléant*

Assesseurs

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Palais
TOULOUSE

1951

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	MM. LEFEBVRE.
Assesseur	BRUSTIER.
Doyens honoraires	GORSE, CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL.	RIBAUT.	GARIPUY.
MÉRIEL.	CLERMONT.	SERR.
	LAFFORGUE.	VALLOIS.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM. RISER.
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale du cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE.
Anatomie	LAZORTHES.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne et clinique des maladies de la tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MÉRIEL.
Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique et chirurgie maxillo faciale	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Chimie Biologique	VALDIGUIÉ.
Médecine légale et du travail	PLANQUES.
Histologie et embryologie	BROUSSY.
Médecine Sociale	BOUNHOURE
Thérapeutique	GADRAT.
Pathologie chirurgicale	GRIMOUD.
Odonto-Stomatologie	CADENAT.
Professeur à titre personnel	BAISSET

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	MM. COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	MM. POULHÈS.
Histologie	BIMES.
Sciences Naturelles	BOUISSET.
Bactériologie	Mme ENJALBERT.
Chimie biologique	MM. POLONOVSKI.
Physique Médicale	AUVERGNAT.
Botanique	Mme DULUCQ-MATHO
Pharmacie	COUTURIER.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.

AGRÉGÉS

Médecine	MM. DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE. BAUDOT	Chirurgie	RIEUNAU. DIEULAFÉ. DAMBRIN (P.).
Ophtalmologie			DÉODATI.
Physique Médicale			MARQUÈS.
Obstétrique			PONTONNIER.
O R. L			CLAUX.
Urologie			LHEZ.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GUILHEM.
Chimie biologique	DOUSTE-BLAZY.
Chimie Pathologique	VALDIGUIÉ (P.).
Chimie minérale	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique	BOUISSET.
Tuberculose	MOREL.
Chimie pulmonaire	DAMBRIN (P.).
Parasitologie	BAUDOT.
Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	MM. BLANC.
Hydrologie et Géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie (Méd.)	BAISSET
Pharmacodynamie (Pharm.)	CAUJOLLE.
Hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DÉODATI.
Neuro-Chirurgie	LAZORTHES.
Physiologie	COLOMBIÉS.
Psychiatrie	GAYRAL.
Mycologie	MORQUER.
Secrétaire de la Faculté	ARGILAS

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats

(Délibération en date du 12 mai 1891.)

A MES GRANDS-PARENTS

In memoriam.

A MA MÈRE

Que ce travail soit l'expression de notre profond amour filial et de la reconnaissance infinie de nous avoir tant assisté dans nos études.

A MON PÈRE

L'honneur et la droiture de sa longue carrière seront l'exemple que nous voulons suivre, en gage de notre affection.

A MA FIANCÉE

A MES AMIS

A MES CAMARADES

À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES ANDRIEU

Professeur de Bactériologie, Hygiène et Médecine Sociale,
Chevalier de la Légion d'honneur.

Depuis nos études à la Faculté, pendant nos Certificats de spécialité, en Hygiène, en Microbiologie, nous avons bénéficié de son précieux enseignement.

Il nous a fait le grand honneur de présider à ce travail pour lequel il nous a ménagé encore l'assistance de ses directives.

Qu'il veuille bien croire à l'expression de notre respectueuse gratitude et de notre sincère attachement pour la bienveillance qu'il n'a jamais cessé de nous témoigner.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR JACQUES GADRAT

Professeur de Thérapeutique,
Médecin des Hôpitaux.

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de siéger à notre Jury de Thèse.
Avec nos sentiments de respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JACQUES LAPORTE

En remerciement de la sollicitude avec laquelle il nous a instruit.
Notre hommage respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JEAN BAUDOT

Médecin Phtisiologue en Chef des Hôpitaux.

Particulièrement sensible à l'accueil qu'il nous a si aimablement réservé dans son Service, nous le prions de croire à notre bien vive gratitude.

MONSIEUR LE DOCTEUR A. BAZEX

Chargé de Cours à la Faculté,
Dermatologie et Syphiligraphie.

Nous lui témoignons ici notre profonde reconnaissance pour l'amitié qu'il nous a toujours prouvée et pour son judicieux enseignement.

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX
DE TOULOUSE

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ DELAUDE

Médecin Phtisiologue Assistant des Hôpitaux,
Chargé du Laboratoire de Recherches Phtisiologiques,

Qu'il trouve ici l'expression de notre attachement reconnaissant pour l'aide appréciable qu'il nous a apportée dans l'accomplissement de nos expérimentations.

Nous conservons l'excellent souvenir de son étroite collaboration et de sa cordiale amitié.

A MADAME LE DOCTEUR LUCIE ROULE

Ancien Attaché de l'Institut Pasteur de Paris.
Directrice du Laboratoire de l'Hôpital Mixte de Pau.

Durant trois années, nous lui devons de nous avoir initié et familiarisé avec sollicitude à la discipline des diverses techniques de Laboratoire.

En témoignage de notre respectueuse et fidèle gratitude.

INTRODUCTION

« Désormais, nous n'avons plus à faire dans la lutte « contre le terrible fléau de la tuberculose à quelque « chose de vague et d'indéterminé; nous sommes en « présence d'un parasite visible et tangible dont nous « connaissons déjà en partie les conditions d'existence; « nous savons que ce parasite ne trouve ses conditions « d'existence que dans le corps humain et celui des « animaux et qu'il ne peut se développer comme le « bacille du charbon en dehors de l'économie animale « dans le milieu ambiant : c'est là une donnée très « consolante au point de vue de la lutte contre la tuber- « culose. Il en résulte qu'il faut s'attacher avant tout à « tarir les sources d'où dérive l'infection. Une de ces « sources. et la principale certainement, est l'expectora- « tion des tuberculeux phtisiques qu'il faut s'appliquer « à désinfecter et à rendre inoffensive. Ainsi suppri- « mera-t-on la plus grande partie du contage tuber- « culeux. »

Ces termes formaient la conclusion de la note mémorable que Robert Koch publiait en 1882 dans la *Berline Klinische Wochenschrift* [1]. L'étiologie bactérienne de la tuberculose était établie d'une façon irréfutable et définitive; en outre cette acquisition nouvelle démontrait la présence du bacille spécifique dans les crachats des

phtisiques et dans les produits tuberculeux provenant de l'homme ou des animaux au cours du développement de la maladie spontanée comme dans la maladie expérimentale.

Depuis ces sources de la fin du XIX[e] siècle s'écoule une longue et pénible application à mettre le bacille tuberculeux en évidence dans les sécrétions bronchiques, la spécialité pneumophtisiologique s'est affirmée comme la somme de nombreuses disciplines cliniques, radiologiques, endoscopiques, récemment chirurgicales, sur l'horizon desquelles la bactériologie occupe une place importante. En effet, la présence du bacille de Koch dans les produits expectorés du malade constitue un moyen de diagnostic infaillible pour la nature tuberculeuse d'une affection du poumon; cette affirmation comporte également des répercussions prophylactiques variées dans la « Médecine Socialisée » contemporaine, lutte antituberculeuse qui se charge de protéger tant l'individu que la collectivité.

Ainsi, bien que les moyens d'investigation de la clinique et de la radiologie aient enregistré de très grands progrès, est-il échu au Laboratoire de rechercher le bacille tuberculeux; dans ce but les techniques bactériologiques s'adressent à une série de méthodes dont les unes peuvent être qualifiées d'indirectes, se basant sur les réactions humorales de l'infection (réaction à la tuberculine, détection des anticorps spécifiques, modification des propriétés physiques du sang), tandis que les autres, dites méthodes directes, s'adressent à ce souci cartésien de saisir une preuve tangible : le germe en cause sur la platine du microscope. Pour satisfaire cette exigence rationnelle, la gamme des méthodes qui offrent la possi-

bilité de constater la présence du bacille tuberculeux sont représentées soit par la bacilloscopie directe, simple ou après homogénéisation, soit par des procédés biologiques plus poussés: l'inoculation au cobaye et la culture dont la portée pratique et l'interprétation constituent le sujet de ce travail. Si ces procédés biologiques plus sensibles, à savoir inoculation et culture, présentent le grand avantage d'augmenter les chances du diagnostic par la présence du bacille, il est intéressant de remarquer que seule la culture isole les souches microbiennes dont le malade subit l'envahissement. En effet, même si les organes d'un cobaye tuberculisé contiennent des bacilles de Koch, pour obtenir l'isolement de cette souche, cause de la tuberculisation, il est nécessaire de recourir à l'ensemencement du broyat de ces organes sur milieu de culture.

Et seul cet isolement de la souche assure une expérimentation ultérieure sur le comportement de ce *Mycobacterium Tuberculosis* en présence des agents thérapeutiques appliqués au malade lui-même. De cette façon, une nouvelle place s'ouvre à la Bactériologie dans la pratique phtisiologique: le traitement par la Streptomycine, l'Acide paramino-salicylique (P.A.S.), les Sulfones, le Thiosémicarbazone, les récents antibiotiques fungiques (Néomycine, Viomycine) ont introduit la notion de sensibilité bactérienne à ces diverses médications. Dès lors, la résistance aux antibiotiques s'exprime par une valeur numérique grâce à des techniques où la culture du bacille détient un rôle prépondérant.

Après ce bref aperçu de l'emploi du Laboratoire bactériologique en matière de phtisiologie, se révèle l'intérêt d'une étude plus approfondie des nombreuses res-

sources qu'offre au Phtisiologue, à l'Hygiéniste, au Bactériologue, la culture du bacille de Koch. Les trois parties de ce travail s'adresseront successivement aux trois principaux aspects des incidences pratiques de la culture du bacille de Koch dans la tuberculose pulmonaire :

1° L'interprétation de la présence du bacille de Koch recherché par culture dans les expectorations envisagera le diagnostic bactériologique des pneumopathies tuberculeuses et ses corollaires de la prophylaxie contemporaine.

2° La technique de culture sur milieu solide gélose au jaune d'œuf de Herrold sera décrite avec les résultats auxquels elle aboutit.

3° Les applications de la culture du bacille de Koch aux tests de sensibilité vis-à-vis des antibiotiques situera un problème mouvant en tenant compte des acquisitions incessantes de la thérapeutique anti-infectieuse de la tuberculose pulmonaire et du faible recul dans le temps en ce qui concerne l'utilisation de ces traitements médicaux.

Enfin il est utile de préciser que les chiffres figurés sur ce travail sont les résultats obtenus au Laboratoire de Recherches Phtisiologiques de l'Hôpital de Purpan. Pour illustrer pratiquement chaque incidence théorique, le choix de quelques observations a été extrait de nombreux faits cliniques observés dans le cadre du Centre Hospitalier de Purpan.

Nous devons en terminant cette Introduction remercier nos Maîtres le Professeur Andrieu, pour les direc-

tives bactériologiques averties qu'il n'a cessé de nous fournir avec bienveillance; le Professeur Jean Baudot, qui nous a ouvert aimablement les portes du Centre Régional de Phtisiologie et du Laboratoire de Recherches Phtisiologiques, Laboratoire dont la dépendance matérielle relève de la Caisse Nationale de la Sécurité Sociale. Nous devons encore exprimer toute notre reconnaissance au Docteur André Delaude, Chef du Laboratoire, pour l'amicale sollicitude avec laquelle il nous a offert sa collaboration et ses conseils.

LA TUBERCULOSE PULMONAIRE DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE ET RECHERCHE DE LA CONTAGIOSITÉ

Avant de fournir une interprétation valable de la présence du bacille de Koch recherché par la culture dans les expectorations, il est nécessaire de situer cette technique bactériologique au milieu des autres moyens de diagnostic actuellement utilisés pour la détection individuelle ou collective de la tuberculose pulmonaire. Dans une telle perspective, la critique de la clinique, de la radiologie, des épreuves tuberculiniques, des réactions sérologiques, de l'endoscopie bronchique, provoquerait une dislocation dans l'unité même que réclame la pneumophtisiologie pour étayer solidement un diagnostic complet. Par conséquent, il faut essayer de placer la méthode bactériologique de culture du bacille tuberculeux au sein même de l'élaboration de tout diagnostic phtisiologique.

I. Les éléments du diagnostic de la tuberculose pulmonaire.

L'observation des symptômes fonctionnels et généraux répond à la première des exigences que conditionnent les principes rationnels du diagnostic de la tuberculose pulmonaire; l'exploration sthétacoustique permet simple-

ment au Médecin de poser le problème. Mais la solution réside dans la démonstration d'une lésion du parenchyme pulmonaire et pour donner cette démonstration, l'examen radiologique ne souffre aucune contestation. Après que soit ainsi établie l'existence d'une lésion, il reste à reconnaître la nature bactériologique : la preuve que la lésion est de nature tuberculeuse est constituée par la seule présence du bacille de Koch dans les produits de sécrétion bronchique. Telle serait la marche idéale à suivre pour poser le diagnostic de tuberculose pulmonaire : constatation de la lésion suivie d'un critère bacillaire.

C'est alors que la réalité oppose ses arguments : les manifestations cliniques font parfois défaut au début de la maladie (Observation n° 5) et sont précédées de signes radiologiques. Au cours de longues évolutions même, subsiste un état relativement floride avec discrétion des symptômes fonctionnels où seuls les clichés radiographiques indiquent une lésion (Observation n° 2).

Dans certaines circonstances, si l'œil exercé d'un spécialiste phtisiologue parvient à établir de très sérieuses présomptions sur la nature tuberculeuse à partir de la morphologie d'une image de radiographie du poumon, au cours d'autres éventualités plus délicates, l'apparence de la lésion sur le film soulève des doutes sur l'étiologie d'une pneumopathie, où le diagnostic peut s'engager dans différentes voies d'après le seul aspect morphologique de l'altération du parenchyme pulmonaire. Plus complexe encore dans cet ordre d'idées est l'interprétation radiologique d'une tuberculose pulmonaire qui vient se greffer sur un état pathologique antérieur, congénital ou acquis (Observation n° 8). Pour aboutir à cette

« interprétation radiologique », les imprécisions d'un cliché standard posent les indications d'examens tomographiques ou d'incidences variées pour la prise du film. A titre d'exemple, il suffit de citer les problèmes d'ordre diagnostique d'une opacité homogène isolée du lobe moyen pour lesquels L. Isemein, Grégoire, M. Lallemand [2] signalent la difficulté de fonder une étiologie bacillaire ou non, difficulté accrue par la pauvreté des signes physiques; le processus relève, en effet, d'une infection non spécifique : abcès, dilatation des bronches, pneumonie, bronchite segmentaire, tandis que la possibilité d'une atteinte primo-secondaire tuberculeuse n'est pas à rejeter à priori.

Dans des cas cliniquement et radiologiquement suspects, A. Dufourt, P. Mounier, Kühn [3] ont pratiqué de 1944 à 1948, 126 endoscopies bronchiques chez les enfants de la Crèche et du Service des Fillettes de la Clinique de la Tuberculose de Lyon, sur des observations de primo-infection : ces explorations bronchoscopiques ont ainsi permis de voir les différentes lésions qui existent dans l'épituberculose, manifestation œdémateuse allergique qui gonfle la paroi bronchique, et les syndromes de compression par des masses ganglionnaires, s'échelonnant de l'engouement simple à l'atélectasie. En dépit des progrès de ces techniques d'endoscopie, le cadre de la visibilité directe intrabronchique reste cependant restreint.

⁂

Une fois ces ressources cliniques, radiologiques, bronchoscopiques utilisées, il faut avoir recours aux techniques indirectes de la Bactériologie; dans toute infection comme dans la tuberculose, le Laboratoire propose pour

baser le diagnostic soit de rechercher le germe en cause, soit de reconnaître au moyen de pratiques appropriées les modifications humorales spécifiques au processus infectieux.

Des épreuves cutanées décèlent une sensibilisation spécifique vis-à-vis de la tuberculine, produit dérivé du bacille de Koch. Dans les diverses techniques la tuberculine est introduite dans le tissu conjonctif dermique avec ou sans effraction instrumentale de l'épithélium (cuti-réaction de Von Pirquet, intradermo-réaction de Mantoux, percuti-réaction de Lignières, timbre tuberculinique de Lautier). Les réponses positives de ces épreuves cutanées signifient l'existence d'une infection actuelle ou antérieure éventuellement éteinte; par conséquent la constatation du virage de la cuti-réaction par exemple fournit un renseignement capital sur l'apparition de la tuberculisation d'un individu jusque là indemne, donc à cuti-réaction antérieurement négative. Par contre, les résultats négatifs occasionnent quelques controverses lorsqu'il s'agit de les interpréter : c'est évidemment d'abord l'absence d'infection actuelle qui vient à l'esprit; à la suite de quoi d'autres explications surviennent : la période antéallergique, l'anergie transitoire, les pertes de sensibilité à la tuberculine sous l'influence éventuelle de divers facteurs qui ne sont plus spécifiques. Il reste certain qu'une recherche précise de cette allergie tuberculinique comprend une détermination du seuil de la réactivité que procurent les nuances de l'intradermo-réaction de Mantoux.

Insistant particulièrement sur la valeur séméiologique des épreuves tuberculiniques, P. Giraud [4] signale, en outre, que le virage de la cuti-réaction peut signifier la

défaillance passagère d'un sujet anciennement contaminé, jusqu'alors en équilibre entre ses défenses organiques et l'agression du bacille de Koch. De cette façon le facteur terrain joue un rôle important au même titre que l'infection dans le phénomène de virage d'une cuti-réaction. Dès lors, les appréciations de l'allergie cutanée tuberculeuse se trouvent être à la base de discussions au sujet de cas d'espèces où cette allergie semble infidèle, contrairement à la fidélité de son application à la majorité des cas (A. Dufourt [5]). D'autre part, des résurgences de l'allergie cutanée sont constatées dans les travaux de J. Tapie, J. Laporte [6] dont une communication récente fait appel à une statistique de 130 primo-infections tuberculeuses; dans la proportion de 33 % des cas, ces auteurs ont observé le virage d'anciennes cuti-réactions négatives effectuées plusieurs semaines et plusieurs mois auparavant, ce virage s'opérant sur d'anciennes cicatrices.

En l'occurence, il ne s'agit là que d'une faible proportion de cas difficiles à interpréter, tandis que le plus grand nombre des tests cutanés répond à la norme établie en cette matière.

Pour obvier à l'absence de réponses cutanées tuberculiniques devant les infections bacillaires latentes actuelles ou anciennes, la sérologie offre ses solutions de diagnostic.

La mise en évidence dans le sérum des sujets infectés par le bacille tuberculeux d'anticorps spécifiques provoquant l'agglutination d'hématies ayant fixé un antigène constitué par des bacilles de Koch, tel est le principe de la réaction d'hémagglutination de Middlebrook et Dubos [7]. Cette réaction d'agglutination des hématies

est lisible à des dilutions variant de 1/2 à 1/2208 d'hématies sensibilisées mises en présence du sérum suspect. Middlebrook et Dubos constatent que les sérums des sujets sains ne provoquent généralement pas d'hémagglutination avec des dilutions de sérums supérieures au taux de 1/8. Etant donné le peu de recul de l'expérimentation de cette réaction, seuls les résultats récemment publiés par Sohier [99] et par Ch. Gernez-Rieux, A. Tacquet [8] donneront une idée d'ensemble sur les applications cliniques. Sur 233 sérums testés par Ch. Gernez-Rieux chez des sujets cliniquement et radiologiquement indemnes de tuberculose : 224 réactions sont négatives, et sur les 9 positives, 1 seule l'est au taux élevé de 1/64 et 8 à des taux inférieurs à 1/16. Au cours d'affections pulmonaires non tuberculeuses : chez 26 sujets de cette catégorie, la réaction d'hémagglutination est toujours restée négative. Dans les cas de tuberculose pulmonaire avérée, 370 sérums ont été étudiés chez des malades porteurs de lésions ulcéro-caséeuses; 287 réponses positives ont été obtenues. Il est important de signaler que ces études montrent l'absence de toute concordance avec la sérologie syphilitique. D'après ces chiffres, l'hémagglutination fournirait un pourcentage global de 77 % de réactions positives chez des sujets atteints de tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse. A cette méthode d'hémagglutination le temps fournira la meilleure épreuve critique. La question de la spécificité de cette réaction demeure vivement débattue.

Et la conclusion, en ce qui concerne ces méthodes biologiques indirectes, doit comporter une certaine réserve: on ne saurait donner à ces techniques proposées pour le diagnostic de l'infection bacillaire une valeur absolue.

Pour compléter cet inventaire sommaire, il ne faudrait pas omettre deux moyens complémentaires d'information fournis par le Laboratoire : la vitesse de sédimentation et la réaction de VERNES à la résorcine. Leur absence de spécificité est établie sans aucune contestation; leur utilisation, qui n'est certes pas négligeable, se borne à la comparaison de chiffres obtenus dont la variation seule possède une valeur.

En somme, un critère unique paraît empreint d'une certitude absolue : la mise en évidence du bacille de Koch dans les produits de l'expectoration; cette recherche doit donc viser à une précision et à une sensibilité très poussées. Le bacille de Koch sera recherché suivant les techniques générales de la Bactériologie : en examinant directement le germe au microscope ou après des artifices de concentration (homogénéisation, centrifugation), en le cultivant, enfin en recherchant son pouvoir pathogène. Mais la pratique courante dévoile les insuffisances des examens directs des crachats même après concentration : ainsi au Laboratoire du Centre Régional de Phtisiologie pendant le mois de janvier 1951, sur un total de 302 examens directs se trouvent 218 résultats négatifs en face de 84 résultats positifs, soit seulement 27,8 % de confirmation bactériologique. En disposant de crachats provenant des malades d'un Centre Hospitalier de Phtisiologie, il est naturel de supposer que nous nous trouvions en présence d'expectorations suffisamment suspectes à propos desquelles les méthodes bacilloscopiques, malgré le soin apporté, le temps passé, ont été épuisées. Des réponses plus précises sont nécessaires : la culture et l'inoculation au cobaye les fourniront. Les indications de la culture comme celles de l'inoculation se résument

alors aux échecs répétés des examens directs, à ces écueils du diagnostic bacilloscopique difficile. C'est une valeur scientifique qu'acquièrent la culture et l'inoculation du bacille de Koch puisque ces méthodes biologiques assureront des conclusions valables.

*
**

Telle est, par conséquent, la somme des éléments du diagnostic de la tuberculose pulmonaire; son utilisation considérée jusqu'ici vis-à-vis d'un individu malade, c'est-à-dire vis-à-vis d'une unité, diffère beaucoup si ce diagnostic s'applique à une collectivité. Le nombre impose par lui-même un caractère particulier à la lutte antituberculeuse : le dépistage systématique. Dans ce domaine le temps est le grand ennemi et la précocité de la constatation des signes radiologiques précédant souvent les manifestations cliniques, du moins au début de la maladie, procure le succès puisque la thérapeutique précocement alertée pourra s'en tenir à des sanctions hygiéno-diététiques et climatiques. Pour chaque groupe de la collectivité, le dépistage systématique constitue le fondement essentiel de la prévention antituberculeuse qui a conduit à la spécialisation du Dispensaire Antituberculeux, entre autres de la Médecine du Travail et de la Médecine Scolaire.

Cette « étape collectivité » du dépistage de la tuberculose comporte des moyens d'enquête d'usage rapide : la radiographie du thorax dont la radiophotographie se situe à la pointe de la rapidité d'exécution, virage de la cuti-réaction et la pesée, sans oublier une interrogatoire médico-social. En somme, c'est le « premier coup de filet » dont parle E. Bernard [9] et qui contribue à rete-

nir des suspects chez lesquels un complément d'information clinique et bactériologique conduit à nouveau le praticien à une « étape individuelle » car il faut alors songer non seulement au malade mais encore à la prophylaxie de l'entourage de l'individu dépisté, à la sécurité de son milieu de travail.

Eloquents sont les chiffres qui consolident les espoirs fondés par le dépistage systématique; la détection radioscopique de la primo-infection de l'adolescent est étudiée par H. Werner [10] dont les observations possèdent une réelle valeur expérimentale, puisque les sujets dépistés appartiennent à une usine dont la main-d'œuvre reste stable. En 3 ans, sur 353 adolescents, 89 primo-infections sont découvertes dont 76 par la radioscopie semestrielle, soit 23 % de l'effectif examiné. La comparaison entre le dépistage radiologique et les virages de la cuti-réaction dévoile l'importance de l'emploi combiné des deux méthodes; en effet, si 33 % des cas sont décelés simultanément par la radiologie et par le virage de la cuti-réaction, cette allergie cutanée peut ne survenir qu'après 6 mois (33 %), après 1 an (7 %), voire même 18 mois (5 %). Prenant ce diagnostic de la tuberculose pulmonaire sous son aspect collectif, H. Brocard et G. Basset [11] insistent également sur la grande valeur de la systématisation de la détection, sa précocité indispensable, grâce à des statistiques importantes (25.006 examens) résultat du contrôle d'établissements industriels de la région parisienne; de leurs statistiques, d'autre part, il ressort la faible proportion de sujets pour lesquels la Bactériologie seule a contribué au diagnostic : 10 fois des syndromes discrets étaient susceptibles d'être négligés cliniquement, et 7 fois absence complète de signes,

correspondant à des lésions étendues, d'importance moyenne ou nettement localisées. Le nombre des cracheurs de bacilles découverts s'élève selon H. Brocard et G. Basset à 3 ‰.

Quelles déductions peut-on tirer de ces constatations en ce qui concerne les indications des méthodes biologiques de recherches du bacille tuberculeux dans le domaine du dépistage systématique ? Ne pas opérer certainement de rafles monstrueuses de bacillifères, par contre les insuffisances de la radiologie et des procédés d'allergie cutanée dans les cas limites de tuberculose pulmonaire cliniquement latente obligent à s'adresser aux méthodes les plus sensibles de mise en évidence du bacille de Koch, dont la culture. Et cette méthode de la culture semble donc bien s'attacher aux cas de pneumopathie tuberculeuse pris isolément, ou aux rares éventualités suspectes du dépistage systématique où les éléments complets du diagnostic s'avèrent indispensables. La culture comme l'inoculation au cobaye, son voisin immédiat dans la précision et la sensibilité, restent deux éléments du diagnostic individuel, à un certain écart des moyens de diagnostic collectif.

II. La signification de la présence du bacille de Koch recherché dans les expectorations au moyen de la culture.

Parmi le faisceau des éléments du diagnostic de la tuberculose pulmonaire, la présence du bacille de Koch constatée dans les produits de l'expectoration détient une place déterminante. Les procédés bactériologiques de la recherche de ce germe fournissent tous cette démonstra-

tion : mais les chances de parvenir à cette preuve incontestable de la nature bacillaire d'une pneumopathie sont variables suivant le mode biologique de recherche.

D'après une opinion unanimement admise, la sensibilité la plus grande revient à la culture du bacille de Koch ou à la reproduction expérimentale de la maladie chez le cobaye.

Aux Etats-Unis, l'Institut National de la Santé Publique a récemment publié un rapport [98] où se trouve exprimée numériquement la sensibilité respective des divers modes de mise en évidence du bacille de Koch d'après le nombre de germes contenus dans le produit pathologique. Ces calculs ont été effectués par des dilutions bacillaires variables en suspension homogène, destinées successivement à un examen direct, à une culture. A l'occasion de la bacilloscopie directe, qui dure 10 minutes, soit 200 champs examinés sur la lame après coloration de ZIEHL-NEELSEN (1 champ étant observé pendant 3 secondes), il faut au moins 80.000 bacilles tuberculeux par centimètre cube du produit pathologique pour avoir des chances d'en rencontrer. Les conditions numériques de la culture sont très nettement inférieures : 500 bacilles tuberculeux au centimètre cube dans un échantillon surinfecté, soumis par conséquent à une méthode d'enrichissement, assurent la positivité de la culture. En somme, c'est dans le rapport de 1 à 160 que l'examen direct ou la culture offre la possibilité de découvrir la présence bacillaire.

Cet accroissement de la sensibilité de la recherche apporte-t-il des modifications à l'interprétation de la présence ou de l'absence du bacille de Koch dans les cra-

chats, ou plus généralement dans les excrétions bronchiques ? Avant de répondre à cette question qui va être maintenant étudiée, il paraît possible d'avancer qu'un résultat simple positif ou négatif réclame une interprétation et que cette dernière excluant toute idée préconçue, doit être considérablement nuancée. L'exposé suivant se limitera au sujet de la culture qu'il est difficile de séparer de l'inoculation au cobaye.

Bactériologiquement, un principe général domine l'ensemble des considérations qui vont suivre : la présence du bacille tuberculeux dans les expectorations entraîne rationnellement le diagnostic de tuberculose pulmonaire. La réciproque n'est pas vraie et l'absence de bacilles tuberculeux recherchés même conjointement par la culture et l'inoculation ne saurait suffire à infirmer l'éloquence de lourdes présomptions cliniques et radiologiques formulées par le Phtisiologue praticien, comme nous le verrons dans la suite de cet ouvrage.

En premier lieu, sont à mettre à part les erreurs purement bactériologiques; le nettoyage de la verrerie utilisée pour la culture nécessite une chaleur sèche de 250° ou l'immersion prolongée dans un mélange sulfo-chromique. Des mesures de sécurité ne doivent pas être négligées pour éviter la confusion possible avec les bacilles paratuberculeux qui se trouvent dans les antigicleurs des robinets, dans l'eau, dans les réactifs aqueux du Laboratoire et même dans les crachats. Ce sont les précautions que tout Bactériologiste du bacille de Koch a le devoir de ne pas oublier au cours de ses manipulations, s'il songe à l'importance du verdict décisif qu'il va rendre. En effet, la circonstance habituelle au cours de laquelle le Phtisiologue demande une culture est la suivante :

les examens directs demeurent négatifs en dépit de la symptomatologie clinique et radiologique (Observations n^{os} 3 et 1), et la culture positive se montre dès lors d'une grande richesse significative.

Durant la longue progression de la tuberculose pulmonaire, depuis le complexe primaire, jusqu'au tertiarisme, le malade à chaque stade évolutif n'émet pas des quantités de bacilles de Koch suffisantes à une détection directe. Si l'émission bronchique même est qualifiée de paucibacillaire, les chances d'une signature bactériologique sont susceptibles d'être encore fortement diminuées, lorsque à cette carence quantitative s'adjoignent l'intermittence et l'isolement des éliminations bacillaires.

Dès la primo-infection se rencontrent ces cas litigieux bactériologiquement parlant: H. Brocard [12] souligne le caractère épisodique et paucibacillaire des émissions bronchiques qui accompagnent très fréquemment une primo-infection, chez des malades qui crachent peu et à foyers tuberculeux discrets. Une fois dépassée cette période primaire, la bacillose pulmonaire dans ses manifestations secondaires et tertiaires ne cesse de poser des questions analogues. Devant les échecs répétés des méthodes microscopiques, la culture « augure bactériologique » s'applique à révéler la présence de rares bacilles au sujet de lésions minimes pour lesquelles la nature des signes radiographiques perçus est débattue, pour lesquels l'activité ou l'inactivité prête à discussions (Observation n° 2). Derrière le rideau radiographiquement opaque d'une pleurésie bacillaire, le parenchyme est parfois le siège de lésions minimes de la corticalité, qui suffisent à réaliser, comme nous l'avons observé par la culture, des éliminations de bacille de Koch (Observation n° 4).

Mais l'autre source des diagnostics bactériologiques qui exigent une rectification par culture réside dans les formes fibreuses de tuberculose pulmonaire, que cette fibrose soit évolutive d'emblée ou qu'elle traduise un mode de guérison à longue échéance.

Durant de nombreux mois, des années, suivant sa triste réputation d'autrefois, la tuberculose pulmonaire chronique ulcéro-caséeuse est susceptible de se dérouler, malgré la thérapeutique, par une suite de poussées successives, l'activité bactériologique peut s'exprimer entre les phases évolutives, elle requiert dans ces conditions la sensibilité de recherche maximum du bacille. Même quand le traitement collapsothérapique ou médical a été appliqué, qu'il s'agit d'une guérison apparente (Observation n° 9), l'inoculation ou la culture d'expectorations bien choisies comme le note E. Bernard [9], reste positive mettant en évidence à travers une allure épisodique, des manifestations cliniques, au nombre desquelles figure l'amélioration, la continuité bactériologique d'une émission bacillaire.

Cette affirmation de tuberculose ouverte est lourde de conséquences prophylactiques comme nous le verrons et ce sont ces tuberculeux occultes ou latents cliniquement malades ignorés ou réputés guéris, qui essaiment de façon plus ou moins continue des bacilles de Koch d'autant plus dangereux que ces germes n'ont pas été soupçonnés au moyen de bacilloscopies directes.

Nombreuses par conséquent sont les catégories cliniques de tuberculose pulmonaire où l'erreur bactériologique d'une simple recherche risque d'entraîner l'ignorance du bacille dans les crachats, alors que ce dernier

s'y trouve en fait. Le cadre de l'infection bacillaire bactériologiquement constatée s'étend avec la culture ou l'inoculation, aussi bien quand il s'agit de faire le diagnostic, que lorsque l'on doit décider qu'un ancien malade est guéri, qu'il est ou non possible de cesser son pneumothorax, d'orienter une thérapeutique médicale, enfin s'il doit reprendre ses activités sociales.

Ce qu'on est en droit de demander à la culture comporte la considération des conditions qui subordonnent la découverte du bacille. Anatomiquement, le bacille tuberculeux prolifère dans la caverne, désintégration lente des lésions pulmonaires; selon E. Bernard, B. Kreis et J. C. Levaditi [13], les sécrétions cavitaires entretiennent un milieu favorable à la multiplication du bacille de Koch, suivant les renseignements fournis par les coupes histologiques dans lesquelles la rareté du nombre de bacilles dans les parois des spélunques s'oppose à l'abondance inouïe dans les liquides de drainage cavitaire. Sécrétion et drainage dans toute cavité tuberculeuse du poumon contingentent le nombre de bacilles qui sera offert à l'examen bactériologique des exsudats bronchiques. Lorsque ces conditions anatomiques ne sont pas observées, — dans un chancre primaire, dans un infiltrat rond, dans une tramite, dans une miliaire, dans une forme nodulaire localisée, dans une tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse en voie de cicatrisation —, la pratique courante montre qu'il est inutile de fonder des espoirs bactériologiques sur des examens microscopiques des crachats ou d'un liquide de tubage gastrique. L'acharnement, la répétition par la culture, par l'inoculation, satisferont les exigences du Phtisiologue (Observation n° 10).

E. Bernard, B. Kreis, J. C. Levaditi [13] indiquent les recherches de bacilles de Koch dans le liquide de tubage gastrique d'enfants atteints d'érythème noueux, détection bactériologique qui a permis à R. Debre de déceler la présence du germe alors qu'aucune anomalie des champs pulmonaires n'était radiologiquement soupçonnable. Ces auteurs Parisiens [13] attribuent un rôle important dans l'élimination bacillaire aux conditions physiologiques : la sécrétion de la lésion est parfois peu abondante; le rejet en est intermittent et la dilution par l'exsudation bronchique séro-muqueuse souvent d'origine réflexe contribue à diminuer le nombre de bacilles éliminés par unité volumétrique de l'expectoration. Le drainage de la lésion cavitaire se produit par une bronche, les accès de toux en règlent l'évacuation, encore faut-il que le niveau liquide de la sécrétion cavitaire soit suffisamment élevé pour assurer l'intermittence d'une projection hors de la cavité vers l'arbre bronchique évacuateur.

Dans l'éventualité du malade auquel est appliquée une thérapeutique antibiotique, la question se pose de savoir si, malgré la persistance de grosses lésions radiologiquement patentes, la médication fungique (Streptomycine) ou chimique (P.A.S.) n'entraînera pas une diminution des sécrétions bronchiques et des phénomènes suppuratifs, parallèlement la diminution du nombre ou la disparition complète des bacilles dans les expectorations. Ces propriétés dominent en particulier l'action du P.A.S. sur lesquelles insistent Brun, J. Viallier, J. Kalb [14] dans leur discussion de l'activité du P.A.S. au cours de la tuberculose pulmonaire. Cette constatation n'est pas sans importance, lorsque devra pousser une primo-cul-

ture en vue d'un test de sensibilité à partir d'un produit de prélèvement qui aura subi cette stérilisation thérapeutique.

En définitive, hormis les abondantes suppurations bacillaires du poumon tuberculeux, le temps et l'espace règnent en maîtres sur l'expectoration bacillifère qui apparaît ainsi éminemment hétérogène; ce n'est pas à tout moment que le crachat ou le liquide de tubage gastrique détient des bacilles de Koch; lorsque ces produits en contiennent, le nombre de bacilles inclus y varie considérablement, certaines parcelles étant vectrices de rares germes. Les dangers pratiques d'oublier une telle hétérogénéité dans le temps et l'espace de l'élimination bacillaire impliquent précision et sensibilité dans les moyens de recherche bactériologique : la culture comme l'inoculation présentent les qualités requises.

*
**

Mais quelle que soit la valeur de la technique du Bactériologiste pour mettre en évidence le bacille de Koch au cours de la tuberculose pulmonaire, la qualité du prélèvement importe autant pour soumettre un échantillon valable à la culture ou à l'inoculation. Le crachat lui-même constitue le produit le plus simple à obtenir du malade, du moins tant que son abondance offre de suffisantes possibilités. Quand ce crachat fait défaut, il est naturel d'envisager des méthodes qui puisent le plus près possible de leur source les sécrétions broncho-pulmonaires pathologiques. A ce sujet, E. Davy [15] rappelle les méthodes du passé : l'ingestion de médicaments expectorants, comme l'ipéca et l'iodure de potassium, dont l'un facilite l'expulsion des sécrétions bronchiques par

vaso-constriction, avec de graves inconvénients émétisants peu recommandables chez des cavitaires, tandis que l'iodure de potassium entraîne un remaniement de la lésion. Seul un intérêt historique persiste dans l'utilisation de ces méthodes qui sont définitivement proscrites du fait de leurs dangers. Quand le malade ne crache pas, des moyens nouveaux se sont proposés de prélever les sécrétions broncho-pulmonaires dans l'estomac, dans la bronche, au niveau du larynx.

Procédé de choix, de manipulation simple, le lavage gastrique met à profit un mécanisme physiologique fréquent; en effet, l'enduit muqueux qui remonte normalement des bronches au carrefour épiglotique arrive à se déverser dans l'œsophage. Ce serait lorsque les sécrétions remonteraient en trop grande quantité que l'expectoration banale se produirait. Encore faut-il préciser à ce sujet qu'un malade crache s'il est éduqué, qu'un enfant peut rarement cracher, de même que la femme, le malade, devant les appréhensions des règlements médico-sociaux, ne crache que s'il le veut; ce négativisme de l'expectoration est parfois un refus inconscient. Dans ces conditions, le tubage gastrique se pratiquera même si le sujet paraît cracher. Pour effectuer ce tubage gastrique, des précautions bactériologiques doivent être rigoureusement observées en ce qui concerne la sonde dont l'utilisation sera strictement personnelle à chaque malade; des soins minutieux assureront un nettoyage parfait du matériel après chaque usage, ce qui en pratique offre des difficultés car le caoutchouc de la sonde ne supporte pas longtemps les ébullitions, alors même que les solutions antiseptiques de stérilisation vis-à-vis du bacille de Koch (solution sulfo-chromique et solutions acides) dissolvent

au mieux le caoutchouc. Ce sont là des détails pratiques dont l'inobservance occasionnerait des risques d'erreurs.

Si la pratique du tubage gastrique se trouve à la portée du Médecin praticien ou d'un personnel hospitalier éduqué, il n'en est pas de même pour les procédés endobronchiques de prélèvement qui sont uniquement du domaine de la spécialité. Ces perfectionnements spéciaux poursuivent le bacille jusqu'à ses gîtes cachés; la recherche bronchoscopique se complique d'aspiration ou de lavages dans le but de collecter mécaniquement des Mycobactéries au sein de lésions minimes éparses. Est-ce le seul résultat atteint ? Certainement non, car ces méthodes endobronchiques risquent de devenir souvent un acte provocateur, et comme l'écrit E. Davy [15] les bacilles apparaissent fréquemment dans les jours qui suivent la bronchoscopie, exprimant les conséquences de remaniements lésionnels « in situ » qui s'extériorisent par des éliminations bacillifères évolutives. Ces inconvénients restreignent les indications de cette méthode aux seuls cas où les tubages gastriques épaulés par la culture ou l'inoculation auront abouti à des échecs bactériologiques, et de plus en face des raisons impérieuses de diagnostic. Déjà de nombreux articles s'attachent à ces risques encourus par le malade soumis à de telles explorations : H. Warnery, Gousse, J. Courtadou, O. Monod [16] devant de petites évolutions provoquées par le lavage bronchique préfèrent ne pas risquer d'aggraver la maladie sous l'aphorisme « Quieta non movere... »

L'observation de J. Le Melletier, P. Diacre [17] rapporte un épisode pulmonaire se traduisant par un ensemencement nodulaire des deux bases, avec fièvre

élevée, expectoration bacillifère durable, chez un homme de 26 ans à la suite d'un lavage bronchique diagnostique.

En opposition avec les conséquences graves de ces variantes de l'endoscopie, le prélèvement laryngé proposé par BLUME en 1905 semble être d'une réalisation simple: il consiste à introduire un écouvillon dans la partie profonde du cavum jusqu'au réflexe de la toux prouvant que cet écouvillon prélève effectivement les mucosités de la zone laryngée. L'ensemencement se fait sur milieu de culture solide après un traitement à l'acide sulfurique de la flore associée, en trempant directement l'écouvillon dans la solution acide; puis la neutralisation s'opère par une solution de soude, enfin le coton écouvillonné est frotté à la surface du milieu de culture : ce sont les grandes lignes de la technique fournie par G. E. RENOUX, A. FRANCAIS [18]. Ces auteurs font bien remarquer que la valeur de ce prélèvement repose essentiellement sur le caractère laryngé de celui-ci; un prélèvement qui erre dans le cavum sans atteindre le larynx a totalement échoué. Nous ajouterons à cette remarque l'impossibilité de doubler la culture d'une inoculation au cobaye à partir d'un échantillon ainsi prélevé.

Que peut-on escompter de l'application de ces méthodes ? Le lavage pulmonaire permet à Ch. GERNEZ-RIEUX, A. BRETON, A. SEVIN [19] de déceler au moyen de la culture doublée de l'inoculation, 20 % d'éliminations bacillaires méconnues par le seul tubage gastrique. Sur 56 cas de tuberculose pulmonaire, l'écouvillonnage laryngé suivi de culture fournit 19 cas positifs qui concordent avec les résultats du tubage gastrique qui donne à lui seul 4 cas positifs, bilan que déclarent G. E. RENOUX, A. FRANCAIS [18]. Sur 203 sujets ayant subi un lavage

bronchique pour lesquels la bactériologie même après culture et inoculation a toujours été négative, Ch. Gernez-Rieux [19] obtient 100 réponses positives, soit une positivité de 49,26 %. Tous les résultats de ces divers prélèvements sont encourageants; mais il faut penser à leur application courante et pressentir la tolérance que peut présenter le malade à ces techniques. Méthode de spécialiste qualifié, le lavage bronchique ne possède pas un caractère inoffensif; de telles pratiques ne souffrent guère la répétition si utile, tant pour le diagnostic que pour obtenir la primo-culture d'un test de sensibilité, ce qui en restreint son emploi. La préférence pratique revient sans conteste au tubage gastrique renouvelable sans autres inconvénients que des nausées. Et pour ces motifs d'application, les échantillons soumis à la culture, provenant du Centre Régional de Phtisiologie de l'Hôpital Purpan, sont constitués pour la majorité par l'expectoration et par le liquide de tubage gastrique.

Après ces considérations relatives à l'emploi des méthodes de prélèvement des sécrétions broncho-pulmonaires, il reste à interpréter les résultats suivant la méthode utilisée; en matière de diagnostic bactériologique aucune contestation n'est à formuler, la mise en évidence du bacille de Koch demeure la principale préoccupation étiologique dans des cas exceptionnels; des motifs impérieux de diagnostic pour parvenir au bacille, écartent la perspective des risques d'une bronchoscopie ou du moins en demandent les plus sérieuses précautions. Par contre, ces malades qui ne sont pas des cracheurs bacillifères, comme en témoignent de nombreux résultats négatifs de la culture ou de l'inoculation des expectorations, et positifs à des prélèvements par lavage broncho-pulmonaire,

sont-ils de dangereux contaminateurs ? Il semble vraisemblable qu'il faille, sous l'angle de la contamination, différencier une émission bacillaire spontanée dûment constatée, du débusquement forcé de bacilles par une méthode endobronchique. Là se situe une série de problèmes épidémiologiques et sociologiques nécessitant des études approfondies.

⁂

Jusqu'ici la signification de la présence des bacilles tuberculeux recherchés dans les expectorations au moyen de la culture n'a été envisagée que dans la perspective d'une pneumopathie uniquement de nature tuberculeuse. Sur des affections pulmonaires antérieures non bacillaires, le bacille de Koch vient greffer ses lésions spécifiques : dilatation des bronches, emphysème, kyste aérien, fibrose pulmonaire banale, abcès du poumon, cancer pulmonaire, tous susceptibles, comme le démontrent les faits cliniques, de se compliquer de tuberculose. Délicat est le diagnostic clinique et radiologique car l'attention se trouve centrée autour de la lésion préexistante, l'adjonction de l'infection tuberculeuse ne facilite nullement la distinction de la part respective de chaque processus pathologique. Au cours des suppurations broncho-pulmonaires, F. Besancon, P. Braun, A. Meyer [20] ont recherché systématiquement la présence du bacille de Koch dans l'expectoration, ce à quoi ils sont parvenus dans 60 % des cas. Toutefois il paraît nécessaire de préciser que les émissions bacillaires constatées au cours des abcès pulmonaires sont certainement inférieures à ce pourcentage, car la chronicité de cette affection a disparu

du fait des progrès de la thérapeutique endobronchique et de la diminution des interventions sanglantes.

Les émetteurs et porteurs de bacilles figurent également au cours des implantations de la tuberculose pulmonaire sur des formations kystiques aériennes : A. Duroux, J. Marty, Tablusse, Ablard [21] en citent une observation; parmi les malades du Centre Régional de Phtisiologie nous avons eu l'occasion de prendre connaissance d'un individu primitivement atteint d'une formation kystique à laquelle s'est ajoutée une tuberculose fibro-caséeuse, association qui a augmenté considérablement les difficultés du diagnostic, difficultés qui se sont aussi rencontrées dans l'établissement de l'étiologie bacillaire dont la certitude n'a été apportée que par la culture près une série d'examens directs négatifs (Observation n° 8).

La fibrose pulmonaire banale nécessite les mêmes précautions de cultiver ou d'inoculer, si l'on veut éviter de méconnaître l'association d'une tuberculose pulmonaire qui transformera un ancien bronchitique catarrheux apparemment inoffensif pour son entourage en un dangereux cracheur bacillifère (Observation n° 3). Les coïncidences cancer-tuberculose du poumon ne sont pas exceptionnelles; elles constituent le sujet d'une étude de R. Huguenin, J. Fauvet, J. Bourdin [22] qui situe l'importance de cette association dans le diagnostic causal de divers syndromes pulmonaires.

Et les malades de ces types de lésions associées sont la plupart du temps des paucibacillaires ainsi que des cracheurs bacillifères intermittents, c'est-à-dire les deux caractéristiques qui orientent vers la culture ou l'inoculation.

Enfin les controverses incessantes d'ordre médical et social sur les rapports entre silicose et tuberculose méritent d'évoquer la fréquence avec laquelle le bacille de Koch est rencontré chez des malades porteurs de cette pneumoconiose. La silico-tuberculose comporte une intrication intime à tel point que les opinions pathogéniques se sont prononcées tantôt pour une tuberculose pulmonaire qui se silicifie, la silice apportant un appoint objectif qui déforme la bacillose préexistante, tantôt pour une individualisation de la silicose dont le bacille de Koch constituerait un facteur de complication, même si on le rencontre fréquemment. Nos références sur cette question importante se sont adressées aux ouvrages de base de R. Courtois [23] et de Duvoir [24].

Quelle que soit la pathogénie doctrinale admise, l'association silico-tuberculeuse existe comme un fait indéniable : cette effectivité intéresse autant le Médecin que l'Expert de la Médecine du Travail. En effet, ce serait un tort de faire de la silico-tuberculose une seule entité médico-légale; il s'agit également d'une association bacillaire grave, qui impose l'institution d'un traitement pneumo-phtisiologique, principalement en considérant ce processus avec une fréquence hautement évolutive par son élément tuberculeux surajouté (Observation n° 11). Législativement, l'Ordonnance du 2 août 1945 définit la silicose comme maladie professionnelle (25e rubrique relative à la silicose professionnelle) ; cette Ordonnance stipule les travaux susceptibles de la provoquer avec la réparation des dommages causés par la maladie et ce qui nous intéresse particulièrement, outre les complications cardio-vasculaires, les complications tuberculeuses. De plus amples précisions concernant la silico-tuberculose

et l'évaluation de son indemnisation sont fournies par la Lettre Circulaire ministérielle du Ministère du Travail en date du 9 juillet 1946: n'est considérée comme silico-tuberculose que les formes où la silicose est nettement manifeste et le bacille de Koch indéniablement présent dans les sécrétions bronchiques. L'expertise repose sur la constatation :

1° *De données radiologiques :* Le semis macronodulaire des deux plages pulmonaires assure l'existence de la silicose avant l'apparition de la tuberculose.

2° *De données bactériologiques :* La présence du bacille de Koch fournit la certitude de la nature tuberculeuse de la pneumopathie.

Pour cette recherche de bacille tuberculeux, la culture et l'inoculation sont les critères les plus sensibles, car les formes lésionnelles conduisent la plupart du temps à des éliminations paucibacillaires, du moins au début, à la période d'activité maximum du traitement (Observation n° 11).

Dans un certain nombre de cas, en dehors des géodes ou cavernes, les aspects radiographiques (forme pseudo-tumorale, forme confluente, forme nodulaire), ne suffisent pas à l'affirmation de l'un des deux ordres de lésions : silicose pure ou tuberculose isolée. J. L. Nicod [25] écrit notamment au sujet des formes avancées de silico-tuberculose parmi ses observations des mineurs du canton du Valais : « La tuberculose survient tardivement « chez un individu silicotique depuis longtemps. La cli- « nique pendant des mois et même des années a cher- « ché en vain des bacilles dans les expectorations. Tout

« d'un coup, des examens bactériologiques deviennent « positifs et sous l'écran on voit apparaître des excava- « tions... » Quelle attention doit-on prêter aux résultats de la culture au cours d'une pareille éventualité !

III. Les répercussions prophylactiques de la culture positive.

« Si fertile que puisse être un champ, il n'y germera « jamais d'autres grains que ceux que le laboureur, les « oiseaux ou le vent y auront semé. » C'est en ces termes que A. Calmette [26] dénonce la contagion bacillaire de la tuberculose pulmonaire; si tuberculisable que puisse être le terrain, l'organisme humain ne peut être tuberculisé que par cette « semence » de bacilles qui aura été déposée en lui.

Dès 1898, Küss démontre la contagion par inhalation alors qu'en 1865, déjà Villemin dans une admirable prévision concluait sa note intitulée *Cause et nature de la tuberculose* devant l'Académie de Médecine de Paris: « La tuberculose est une maladie spécifique. Sa cause « réside dans un agent inoculable. La tuberculose appar- « tient à la classe des maladies virulentes » [27].

D'autres voies de pénétration du germe furent l'objet de discussions : les muqueuses nasale et oculaire, la voie bucco-pharyngée et l'absorption digestive suivant la théorie de A. Calmette [26].

Aussi, en matière d'infection tuberculeuse, comme pour toutes les autres maladies infectieuses, la détection du germe, pierre angulaire de la prophylaxie bactériologique, conduit au diagnostic, au traitement et à l'iso-

lement des malades, à la mise à l'abri des sujets particulièrement sensibles, jusque là indemnes. Les vecteurs de bacilles de Koch ne sont pas exclusivement les grands phtisiques, les porteurs de tuberculose grandement ouverte pour lesquels les examens directs indiquent l'élimination bacillaire; ce sont aussi les tuberculoses occultes cliniquement, les alternatives d'amélioration des signes généraux et fonctionnels qui restituent le malade à ses activités sociales, les poussées évolutives surgissant brutalement sur une convalescence, qui essèment des excrétions bronchiques paucibacillaires et intermittentes sous la seule dépendance d'une recherche par la culture ou par l'inoculation.

En suivant le cycle de l'infection tuberculeuse, la contamination se retrouve aux origines; cette contamination plus ou moins massive d'un enfant ou d'un jeune adulte vierge de toute tuberculisation antérieure, dans sa famille ou au dehors de celle-ci, donne naissance à un foyer pulmonaire primaire avec tuméfaction ganglionnaire du hile, et virage de la cuti-réaction. L'enchaînement des phénomènes peut s'arrêter là, sans passer à la dissémination de l'infection suivie de conséquences classiques : pleurésie, érythème noueux, foyers d'épituberculose. Ensuite le tertiarisme, plus ou moins tardif, se manifeste par l'éclosion d'un infiltrat, puis d'une lésion cavitaire avec ou sans métastases manifestes à d'autres organes.

Rechercher de façon approfondie la source de contamination d'un primo-infecté présente, même pour le diagnostic, une importance plus grande qu'un petit signe objectif discutable; il y a lieu de protéger l'entourage, jusqu'à présent indemne, des risques d'un individu bacil-

lifère; on conçoit également l'intérêt de se préoccuper de la contagiosité du malade primo-infecté, car dans les formes même les plus bénignes en apparence, il peut exister des émissions bacillaires détectées uniquement par la culture.

Au cours de la primo-infection ou après sa guérison, l'individu tuberculisé de cette façon peut présenter à quelque moment de sa vie une sensibilité aux surinfections exogènes comme le prouvent ces tuberculoses pulmonaires de surinfection chez le personnel hospitalier.

E. Mazel, J. Brun, J. Viallier [28] ont dressé une revue générale de ce risque qu'entraîne l'exposition à la contagion chez des sujets déjà allergiques soignant des phtisiques bacillifères; parmi les atteintes tuberculeuses survenues pendant 10 ans, le nombre des manifestations de surinfection est deux fois plus élevé chez les employés attachés à un service de phtisiologie que chez les employés qui soignent des malades atteints d'affections médicales ou chirurgicales non bacillaires. Ces auteurs s'attachent à montrer la possibilité de prévoir de tels accidents en surveillant attentivement les variations de l'allergie cutanée de ce personnel hospitalier, du fait que la poussée hyperallergique est symptomatique de réactivations ganglionnaires médiastinales auxquelles succèdera la migration de ces nouveaux bacilles vers le parenchyme pulmonaire. Par conséquent la sensibilité de réceptivité à un contage de surinfection s'exprimerait par les tests cutanés à la tuberculine : précautions de grand intérêt pour une prophylaxie rationnelle antituberculeuse vis-à-vis de ceux qui travaillent en milieu hospitalier de Phtisiologie (J. Brun, J. Viallier, F. Pinet [29]). Dans ce genre d'activité professionnelle auprès de conta-

minateurs bacillaires avérés, la prophylaxie du germe serait un peu illusoire chez ce personnel, seules la prophylaxie et la surveillance du terrain fournissant une suppléance effective.

Avec cette notion de « sol tuberculisable » capable d'être reconnu, on conçoit qu'il serait plus efficace, malheureusement de réalisation difficile, d'élargir l'interdiction réduite aux enfants de l'accès aux salles hospitalières à l'occasion des visites extérieures rendues aux phtisiques; tout enfant ou adulte jeune n'ayant pas encore effectué le virage de sa cuti-réaction court les risques de contamination, et le virage de la cuti-réaction conditionnerait l'admissibilité à visiter fréquemment des malades en traitement dans des Centres de Phtisiologie (Observation n° 4).

Parmi les Médecins atteints de la tuberculose pulmonaire lors de leurs études de Médecine, et guéris, les uns sont devenus des Phtisiologues, donc en contact permanent avec des malades bacillifères, les autres ont exercé la Médecine générale ou une spécialité non phtisiologique; ces deux groupes de Médecins, précisent G. Canetti, M. Robert [30], sont comparables quant au milieu social, à la durée moyenne d'observation et à la gravité de l'ancien épisode évolutif. Le surcroît des rechutes constatées par G. Canetti et M. Robert dans le groupe des Médecins devenus Phtisiologues représente de nouvelles réinfections exogènes.

Dans leur ensemble, ces études portant sur des conditions qui rendent hautement infectante la valeur de la contamination du bacille de Koch, tendent à codifier les directives de la lutte antituberculeuse; dans deux prin-

cipes généraux : la prévention de la tuberculose ne peut être efficiente que par la séparation des sujets estimés réceptifs, et par l'isolement du malade reconnu bacillifère au moyen de techniques bactériologiques très poussées, la culture ou l'inoculation.

En observant de tels principes, il serait donc souhaitable que les Centres de Chirurgie Pulmonaire ne rassemblent pas dans des locaux contigus les malades tuberculeux avant ou après l'acte opératoire, avec ceux dont l'indication chirurgicale relève d'une pneumopathie non bacillaire.

Ce qui se produit en milieu hospitalier phtisiologique avec le maximum de chances d'infection et de surinfection bacillaire exogène, se rencontre aussi dans l'enceinte d'une famille sur une plus faible échelle, danger qui n'est pas moindre si le membre de cette famille, réservoir et vecteur de bacilles, demeure méconnu (Observation n° 3). Les chiffres concernant l'origine de la contagion des enfants au sein de leur famille valent qu'on s'y arrête en pensant à la grande réceptivité de l'enfant qui n'a pas encore effectué le virage de sa cuti-réaction. Par exemple, sur 127 enfants de 0 à 3 ans à la Crèche du Service de Tuberculose de la Salpétrière, jeunes enfants adressés par les Hôpitaux de Paris pour tuberculose manifeste, E. Bernard [9] a examiné 107 parents en cause; cette enquête lui a permis de découvrir 81 fois la contamination familiale, soit 75 % des cas examinés. F. Bezancon, P. Braun, M^me^ Frey [31] ont désiré des renseignements plus précis; d'après eux, la contamination serait d'origine maternelle dans 65 % des cas, paternelle dans 30 %, et 5 % incomberait à des collatéraux. Ce n'est donc pas un phénomène négligeable que la contamination fami-

liale d'enfants par un parent bacillifère avec certaines promiscuités défavorables de l'habitation à des époques critiques du logement. « Quand la tuberculose sévit dans « un étroit logis et frappe le père ou la mère, la conta- « gion des enfants est presque fatale et j'ai pensé que le « meilleur moyen de lutter contre la tuberculose était « de lui enlever sa proie », écrivait, en 1903, GRANCHER [27]. L'Œuvre de la Préservation de l'Enfance contre la tuberculose est née de cette conception de GRANCHER. Avec un long recul dans le temps et une masse numérique importante, les documents publiés en janvier 1950 par A. LOTTE [32] prouvent la démonstration éloquente d'heureux résultats : 942 enfants placés à l'Œuvre Grancher vant 1914 comparativement à un groupe témoin de 1.153 enfants non placés, frères et sœurs des précédents, tous ces sujets examinés après plusieurs dizaines d'années. Pour l'efficience d'un tel placement faut-il encore découvrir avec certitude les parents bacillifères : la culture occupe ici une place épidémiologique incontestable. D'autre part, l'attention doit être centrée davantage sur le parent contaminateur, si l'on considère qu'il existe des formes phtisiogènes de la primo-infection, que cette primo-infection n'est pas l'unique apanage de l'enfant, mais encore de l'adolescent et de l'adulte jeune d'après les communications de H. BROCARD [12], J. TROISIER [33] et A. DUFOURT [34], que les suites de la lésion pulmonaire peuvent s'interférer avec cette primo-infection constituant la « tuberculose d'une seule tenue » de E. BERNARD [9]. Une notion de gravité d'un autre genre est introduite par les observations d'enfants tuberculisés par un seul contact, observations rassemblées par F. TISSOT, de Saint-Gervais [35], contrairement à l'opinion de L. BERNARD et DEBRE qui insistent sur la répétition des

contaminations et sur leur massivité. Ces contacts infectants fortuits et brefs, affirmés sur une statistique de 750 sujets, laisseraient prévoir que dans de pareilles conditions la famille ne saurait être la cause permanente de la contagion, dès que l'enfant grandit et prend part à la vie courante, fréquente l'école, joue dans les jardins publics, principalement dans l'atmosphère d'une grande ville qui crée le vis-à-vis passager avec un tuberculeux ou avec les reliquats de ses expectorations.

*
**

Cette preuve bactériologique capitale qui dépiste le bacillifère dans son entourage fournit d'excellents renseignements lorsque l'individu atteint d'une tuberculose pulmonaire sera dirigé soit sur un Centre Hospitalier de Phtisiologie, soit sur un établissement de cure. En effet, l'admission d'un malade tuberculeux au Préventorium ou au Sanatorium repose sur le critère bactériologique; l'Ordonnance du 31 octobre 1945 réglemente le placement en milieu de cure d'après ces grandes lignes : « Le « rôle du Préventorium ne se confond pas avec celui du « Sanatorium où se traitent des lésions tuberculeuses « confirmées et contagieuses. » Les deux principes de cette réglementation, confirmation et contagiosité de la tuberculose pulmonaire, demandent d'être étudiées de plus près. Dans leur expression rigoureuse, « confirmation » et « contagiosité » ne peuvent être que d'ordre bactériologique quand la recherche minutieuse du bacille de Koch par les procédés directs et par la culture donnent des résultats positifs répétés, la décision du classement ne souffre pas de discussion, c'est le Sanatorium. Par contre la découverte du bacille tuberculeux une

seule fois justifie-t-elle l'indication d'un Préventorium? Les examens suivants négatifs feraient regretter la direction du sujet vers la station sanatoriale, qui comporte les plus grandes chances de surinfection. Ce dilemne se pose fréquemment encore sous d'autres variantes : les lésions pulmonaires radiologiquement manifestes présentent une extension telles qu'elles ne correspondent pas à l'absence de bacilles constatée dans les expectorations ou le liquide de tubage gastrique de nombreuses fois, même par la culture ou l'inoculation (Observation n° 2). C'est à ces erreurs d'orientation que s'attache la communication de E. Bernard et Cros-Decam [36] ; ces auteurs étudient la tuberculose évolutive de l'enfant de 4 à 15 ans; les deux éventualités de l'évolution de l'épituberculose, à savoir la régression ou l'ulcération de l'infiltrat chez les grands enfants constituent une autre hésitation qui fait redouter pour cette catégorie de tuberculeux le Préventorium où le repos n'est pas suffisamment strict, mais surtout où la surveillance bactériologique est trop épisodique et pas assez poussée; tandis que le Sanatorium risque de provoquer une surinfection néfaste au pronostic. A titre d'exemple dans un Sanatorium d'altitude, sur 100 jeunes malades : 78 sont légitimement orientés, 22 enfants y sont indûment soignés; dans un grand Sanatorium de plaine : sur 400 grands enfants orientés sur cet établissement depuis 2 ans, 195 relèvent d'erreur d'orientation (E. Bernard, Cros-Decam [36]. Erreurs d'orientation analogues qu'enregistrent P. Pruvost, Teyssier, Grenet, M^lle Gosset [37] ; les malades qui sont porteurs de lésions pulmonaires discrètes considérées comme inactives ou éteintes bactériologiquement sont envoyés en Préventorium où après un laps de temps variable, ils deviennent des bacillifères plus ou moins

épisodiquement, plus ou moins massivement par cette reviviscence bactérienne, de dangereux contaminateurs pour leurs voisins. Pour diriger avec prudence sur une station de cure les malades à tuberculose apparemment torpide, contaminateurs en puissance, A. Joussaume [38] préconise, à la suite d'une Commission de la Tuberculose auprès de la Direction d'Hygiène Sociale (Réunion de juin 1949 à Lyon), l'assouplissement de l'Ordonnance d'octobre 1946 par la création de sections spéciales du Sanatorium appliquées à la « tuberculose mineure » pour éviter également les contacts massifs avec les phtisiques abondamment bacillifères; en outre est proposée la surveillance complète clinique, radiologique, bactériologique d'un Centre Hospitalier de Phtisiologie. C'est que le Laboratoire de Bactériologie, faisant usage de la culture et de l'inoculation, offre l'avantage de découvrir outre les éliminations bacillaires des cavernisations et des ulcérations larges, les formes bacillifères jadis considérées comme « tuberculose fermée » par Rist et Ameuille, telles qu'un infiltrat non ulcéré à la limite de la visibilité radiologique, une épituberculose lobaire ou hilaire, dense et parfaitement homogène, une lobite moyenne droite, des séquelles parenchymateuses banales d'une pleurésie, une adénopathie juxta-hilaire primaire, sans aucune atteinte endoscopiquement constatable des bronches. Les cas litigieux des paucibacillaires se trouvent ainsi considérablement restreints et du même coup, les cas limites de l'orientation vers telle station préventoriale ou sanatoriale, remédiant ainsi au « malaise préventorial » de S. Belbenoit, V. Lesaffre [39] et à la « crise sanatoriale » de P. Lowys [40].

De prime abord, l'intérêt de la question serait indivi-

duel, il est également et surtout d'ordre matériel : la pénurie des places pour les tuberculeux pulmonaires impose pour autant une politique stricte de la direction des malades vers le Sanatorium (E. Berthet [41]). Actuellement l'équipement sanatorial pour enfants dispose de 2.320 lits et E. Bernard et Cros-Decam [36] estiment d'après les chiffres des erreurs d'orientation précédemment cités, que 25 % des lits sont occupés pour une utilisation indésirable, si ce n'est dangereuse.

*
**

Devant la constatation de la contagiosité infectante de la tuberculose pulmonaire, la législation a devancé dans l'histoire les certitudes des doctrines médicales relatives à la contagion de la bacillose; le pouvoir contaminant des phtisiques paraissait moins discutable au Public qu'aux Médecins. En plusieurs pays du littoral méditerranéen, en Espagne, au Portugal, au Royaume de Naples, dans les Etats du Pape, vers la fin du XVIII[e] siècle, la déclaration de la phtisie avait été rendue obligatoire sous une lourde pénalité, galères pour le peuple, et la prison pour les nobles. Des Provinces Françaises, à la même époque, Lorraine et Languedoc avaient formulé des prescriptions semblables. Dans le premier tiers du XIX[e] siècle, les « célébrités » phtisiques se sont indignées de l'application de ces mesures à Rome et à Majorque, Chateaubriand et M[me] de Beaumont, George Sand et Chopin.

Doit-on s'étonner que des dispositions légales fussent prises dès 1929 par les autorités administratives soucieuses de protéger la santé de leur personnel contre le fléau de la tuberculose? Une série de textes législatifs codifient

pour les fonctionnaires tuberculeux les conditions médicales :

1° De l'octroi des congés de maladie de longue durée;

2° De la réintégration après congé de longue durée pour maladie;

3° D'admission à la fonction publique.

En passant en revue ces textes législatifs, il est intéressant de noter l'accroissement de leur précision médicale en ce qui concerne la prophylaxie antituberculeuse. La Loi du 30 mars 1929 (Article 51) prononce le congé de longue durée sur le terme de « tuberculose ouverte »; quant à l'admission du fonctionnaire « le certificat médical le reconnaît indemne de toute affection tuberculeuse ».

Relative au Statut général des Fonctionnaires la Loi du 19 octobre 1946 (Article 23) précise pour l'admission à la fonction publique : 4 conditions dont 3 civiques et 1 sanitaire ainsi conçue : « Nul ne peut être nommé à un emploi public... s'il n'est reconnu indemne de toute affection tuberculeuse..., soit définitivement guéri. »

Puis un nouveau Décret n° 47-1456 du 5 août 1947 portant réglement d'administration pour l'application de la loi du 19 octobre 1946 n'apporte guère de modifications dans le domaine bactériologique de la tuberculose pulmonaire.

Des précisions n'apparaissent que dans l'Arrêté du 19 août 1947. Les arrêtés du Ministre de la Santé Publi-

que et de la Population pris après avis des Commissions compétentes du Conseil Permanent d'Hygiène Sociale, déterminent notamment dans le cas de tuberculose : les examens cliniques par un Médecin Phtisiologue agréé, radiologiques, bactériologiques et biologiques qui peuvent être requis soit préalablement à la nomination de fonctionnaire, soit à l'appui de diagnostic de la maladie en cas de demande de congé de longue durée, et les modalités des mêmes examens prévus pour que la réintégration après congé de longue durée puisse être prononcée. « Admission dans les cadres administratifs », dans les Titres II, III et IV : « Octroi des congés de longue durée », « Renouvellement des congés de longue durée » Ces investigations se trouvent répétées dans le Titre I : et « Surveillance médicale au cours des congés de longue durée », dans le Titre V : « La réintégration après congé de longue durée » où nous lisons à l'Article 17 :

« Ne peuvent être réintégrés que les fonctionnaires « dont la guérison est cliniquement et radiologiquement « constatée et de plus, en ce qui concerne les tubercu- « leux pulmonaires que ceux qui n'ont pas présenté de « bacilloscopies positives, malgré plusieurs recherches « depuis 6 mois au moins. »

Il est utile de remarquer que le texte comporte seulement « bacilloscopies », et que les études du diagnostic bactériologique ont montré les insuffisances fréquentes des méthodes directes de mise en évidence du bacille de Koch; il n'est pas expressément question ni de la culture, ni de l'inoculation au cobaye, et encore moins du rythme de ces examens. Pour des raisons sociales comparables, les exigences de la réglementation contre la contagiosité

de la tuberculose par les vecteurs bacillifères dans l'Etat du Minnesota à la « Mayo Foundation de Rochester » [42] sont autrement strictes au point de vue bactériologique : pour affirmer la guérison bacillaire 9 cultures sont effectuées pendant 3 mois. Le premier mois 3 tubages de 3 jours consécutifs sont ensemencés sur 3 milieux de culture, le deuxième mois même pratique, renouvelée finalement le troisième mois, après quoi l'individu est rendu à la collectivité si ces 9 examens se sont avérés négatifs.

Les meilleures preuves de la valeur de la culture en tuberculose pulmonaire sont les incidences de son utilisation variée tant à l'échelle individuelle que collective, attirant en France l'attention des organisations hospitalières phtisiologiques et médico-sociales sur l'intérêt d'un Laboratoire de Bactériologie, pratiquant culture et inoculation. Les frais matériels engagés sont compensés par des économies de journées hospitalières ou sanatoriales de malade, grâce au maximum de sécurité de ce mode de diagnostic bactériologique. La Sécurité Sociale a prévu l'intérêt de ces Laboratoires et celui où nous avons travaillé se trouve sous la dépendance matérielle de la Caisse Nationale de la Sécurité Sociale.

LA CULTURE DIAGNOSTIQUE DU BACILLE DE KOCH SUR MILIEU DE HERROLD ET LES RÉSULTATS OBTENUS

Après avoir développé les nombreux emplois éventuels de la culture du bacille de Koch qui augmente considérablement la valeur de la notion de la présence du bacille, il nous reste encore, grâce aux résultats obtenus par le milieu de HERROLD, à estimer dans quelles proportions numériques la tuberculose pulmonaire est susceptible d'être authentifiée bactériologiquement. Les ensemencements comme d'ailleurs les inoculations ne rendront ces résultats valables, discutables, comparables, que dans la mesure où ces techniques auront été exécutées dans les meilleures conditions. Interdire toute critique et toute conclusion, vouer à l'échec la méthode utilisée, seraient les conséquences d'un mauvais ensemencement et de la contamination des cultures.

Par conséquent, nous décrirons le milieu de culture, la méthode d'enrichissement, puis d'ensemencement, les difficultés de reconnaissance des colonies Mycobactériales, avant d'exposer les résultats obtenus aux Laboratoires de Recherches Phtisiologiques par la culture et par l'inoculation au cobaye.

I. Technique de la culture sur milieu solide (milieu gélose au jaune d'œuf de Herrold).

Une simple curiosité nous pousse à rappeler les difficultés éprouvées par R. Koch pour obtenir les cultures du bacille tuberculeux, à tel point qu'il écrivait cette phrase en 1884 : « Il n'y a pas à espérer que la culture « du bacille de Koch joue un grand rôle dans l'étude de « la maladie » [43]. Malgré ce pessimisme, se succèdent dans le passé les tentatives pour améliorer les conditions nutritives des milieux :

1887 : le bouillon gélose sérum glycériné de Nocard et Roux; — 1888 : la pomme de terre glycérinée de Pawlowsky; — 1889: la gélose glycérinée au sang de lapin de Bezançon et Griffon; — 1902 : la gélose glycérinée au jaune d'œuf de Dorset; — 1921 : le bouillon glycériné à l'œuf de Petroff; — 1923 : le milieu au lait, fécule de pomme de terre, peptone de Petragnani; — 1924 : la farine de pomme de terre, l'asparagine, l'œuf, la glycérine dont l'adjonction de vert malachite comme antiseptique permet l'ensemencement de produits pathologiques : c'est le premier milieu de Lœwenstein.

Le nombre des formules montre bien par lui-même l'imperfection de ces milieux. Actuellement, la culture utilise efficacement des compositions liquides très variées, principalement aux Etats-Unis: les milieux Dubos, Davis, les milieux de Youmans, les milieux de Wong-Weinzierl dont les multiples modifications seraient fastidieuses à énumérer [44]. Dans cette multiplicté, une visée pratique oblige à discerner deux catégories d'utilisation :

1° Les milieux d'étude qui ne rentrent pas dans les limites de notre sujet.

2° Les milieux d'isolement, moins rapidement fertiles que les précédents, mais dont l'adjonction d'antiseptiques entrave le développement des germes secondaires inhérents à toute exsudation bronchique, pathologique, même tuberculeuse; ces milieux tolèrent les méthodes d'enrichissement qui consistent à traiter le produit expectoré ou de prélèvement par des substances antiseptiques qui, théoriquement, doivent tuer les germes associés autres que le bacille tuberculeux, puis à soumettre à une centrifugation qui concentre les Mycobactéries sous le faible volume d'un culot avant l'ensemencement.

En France, les milieux d'isolement les plus fréquemment employés actuellement, sont les milieux de PETRAGNANI, de LŒWENSTEIN, de LŒWENSTEIN modifié JENSEN-HOLM, et plus récemment, introduite la gélose glycérinée au jaune d'œuf frais de HERROLD. Parmi ces milieux pratiquement équivalents, pourvu qu'ils soient préparés avec minutie et que les produits constitutifs soient frais et purs, le choix du Docteur A. DELAUDE, directeur du Laboratoire, s'est porté sur le milieu de HERROLD pour les différents avantages qu'il signale dans sa Thèse Inaugurale [45]. La richesse du milieu de culture permet une bonne croissance et les variations dans la quantité des bacilles ensemencés restent indifférentes. Ce milieu solide permet d'apprécier la morphologie isolée des colonies. La simplicité de la préparation à partir du « Dehydrated Nutrient Agar » préparé par DIFCO (Laboratoires de Détroit, Michigan) sous la forme d'une poudre anhydre à diluer dans un volume déterminé d'eau distillée

stérile, n'est pas la moindre des qualités de ce milieu qui sert conjointement à la culture d'isolement diagnostique, ainsi qu'à la primo-culture et aux cultures-tests, avec cet avantage primordial que le chauffage de la préparation ne dépasse pas 56°, la Streptomycine conservant ainsi toute son activité dans le milieu pour l'évaluation de la sensibilité des Mycobactéries à tester.

Nous empruntons la description de la préparation du milieu de Herrold à H. G. Karlson, G. Needham, A. Delaude [46 et 47], qui ont mis au point la technique sur gélose au jaune d'œuf : « A cet effet, écrit « A. Delaude [45], la gélose est préparée de manière « habituelle utilisant la formule :

Extrait de bœuf	3 g.
Peptone	10 g.
Chlorure de sodium	8 g.
Agar-agar	10 g.

« le tout dans un litre d'eau distillée stérilisée contenant « 10 cm^3 de glycérine (le « Dehydrated Nutrient Agar » « préparé par D.I.F.C.O., Laboratoires Détroit-Michigan « donne toute satisfaction).

« On chauffe au bain-marie jusqu'à ce que le liquide « soit parfaitement homogène et clair; il est alors réparti « dans des flacons de 200 cm^3 environ, à raison de 120 cm^3 « par flacon. Les flacons sont alors stérilisés à l'autoclave « et conservés à la glacière ou à la température du labo- « ratoire. Pour l'utilisation, on prépare un œuf frais de « poule pour chaque flacon; le jaune seul est incorporé « aux 120 cm^3 de gélose liquéfiée au bain-marie et rame- « née à une température de 56°. Le jaune est versé dans

« le milieu après que la coque de l'œuf ait été brisée à « l'aide d'une pince stérile qui sert également à enlever « le blanc de l'œuf et à rendre le jaune homogène. Au « préalable, il est prudent de laver les œufs à l'eau « savonneuse et de les faire séjourner quinze minutes « dans de l'alcool à 70°. On agite, on débarrasse de la « mousse formée en versant le liquide dans un nouveau « flacon stérile, on répartit en tube à raison de 5 cm^3 « de milieu pour chaque tube; les tubes sont alors incli- « nés; dans les douze heures suivantes, le milieu se durcit « et est propre à l'utilisation. »

Pour les milieux de culture utilisés pour l'isolement du bacille de Koch, soit pour le diagnostic, soit pour obtenir la primo-culture d'un test de sensibilité, 1 cm^3 de vert malachite en solution à 1 % est ajouté aux 120 cm^3 de chaque flacon, au moment de l'adjonction du jaune d'œuf.

Etant donné la nature des échantillons qui nous sont fournis par les différents services de l'Hôpital Purpan, les crachats eux-mêmes ou le liquide de tubage gastrique, l'ensemencement du produit pathologique à examiner est précédé d'une série de manipulations qui ont pour but de détruire la flore microbienne associée, alors que le *Mycobacterium Tuberculosis* est respecté au cours de cette destruction que l'on voudrait être spécifiquement élective. Cet enrichissement, selon son appellation bactériologique, s'obtient grâce à une grande variété de produits de purification : l'antiformine (Uhlenhut), la soude (Petroff et Holm, Lester), l'acide sulfurique (Lœwenstein et Saenz-Costil), l'acide chlorhydrique

(Mac Nabb), la soude et l'alun de potasse (Hanks, Alii), le phosphate trisodique (Van Vranken) [48].

Suivant la méthode de Hanks, Alii [48] adoptée au Laboratoire, il est ajouté au produit à examiner une quantité égale de la solution :

Soude.....	80 g.
Alun de fer ou de potasse.....	4 g.
Eau distillée stérile, q.s.p.....	2.000 cm^3

Ce mélange placé dans une bouteille fermée est soumis à l'agitateur de Kahn pendant vingt minutes; il séjourne vingt minutes à l'étuve à 37°. Le pH est corrigé vers l'acidité : pour cela, on verse de l'acide chlorhydrique dilué au 1/3 dans la bouteille jusqu'au virage au jaune de la coloration bleue obtenue par V gouttes de l'indicateur de bleu de bromothymol. Puis on ajoute la solution soude-alun de potasse en quantité suffisante pour parvenir à une couleur bleutée, de façon à ce que le pH soit neutre.

Après une centrifugation de cinq minutes à 2.500 tours-minute, le liquide surnageant est rejeté, et le culot suspendu dans 5 cm^3 de sérum physiologique salé. Chaque tube de culture, gélosé à l'œuf, est ensemencé à raison de 0,5 à 1 cm^3 de la suspension du culot à l'aide d'une pipette stérile de 1 cm^3. L'inoculation au cobaye peut se faire à partir d'un produit ainsi traité. Le nombre de tubes de culture ensemencée augmente évidemment les chances d'obtenir une colonie qui peut ne se développer que dans un seul tube sur 12 à 20 utilisés, comme le signalent F. Bezançon, P. Braun, A. Meyer [49] et comme nous avons eu l'occasion de le constater maintes fois dans un des cinq tubes, chiffre choisi au Laboratoire

Phtisiologique de Purpan, pour des raisons matérielles tenant au nombre d'examens demandés, à la grandeur des étuves, aux longues périodes de temps nécessaires à la pousse des Mycobactéries de la tuberculose, ce qui entraîne d'importantes immobilisations de verrerie.

Une fois ensemencés, les cinq tubes de culture pour chaque produit sont placés, avec une inclinaison de 30°, à l'intérieur de l'étuve réglée à la température de 37° jusqu'à évaporation de la majeure partie de l'eau physiologique qui a servi à la dilution du culot de centrifugation; au bout de quarante-huit à soixante-douze heures. ils sont soigneusement bouchés par des capuchons de caoutchouc pour parer à une déshydratation complète du milieu vouant à un échec certain les résultats escomptés.

Par la suite, les tubes de culture sont examinés tous les huit jours jusqu'au terme de deux mois.

Dès la lecture des tubes de culture surgissent les premières difficultés bactériologiques; macroscopiquement, les colonies de bacilles tuberculeux sont éminemment protéiformes et ne ressemblent pas constamment à celles observées sur un milieu différent. Le type le plus caractéristique est celui de la colonie du *Mycobacterium Tuberculosis*, type humain ou bovin : la colonie apparaît à l'œil nu, sèche, rugueuse, à contour irrégulier, très légèrement pigmentée jaune ou grisaille et, au bout de quelques semaines à l'étuve, l'aspect revêt celui d'un « chou-fleur » haut de 2 à 4 millimètres. Quand cette colonie est prélevée à l'anse de platine, elle se détache facilement d'un seul bloc à la surface du milieu. Il s'agit du type eugonique, par oppostion aux caractéristiques dysgoniques où les bacilles se groupent en une colonie lisse à la super-

ficie, limitée par un contour nettement arrondi et d'apparence humide.

Quant à la taille des colonies apparues sur le milieu solide, on ne peut pas prendre en considération les microcultures, car, si la culture n'est pas macroscopiquement visible, l'anse platinée prélève aussi bien des bacilles de Koch déjà contenus dans le produit à examiner qui auront végété sur un milieu d'entretien, et qui n'auront pas proliféré en formations organisées. Ainsi, pour éviter toute cause d'erreur, on ne tiendra pas compte des bacilles isolés.

La variabilité de la morphologie des colonies du bacille tuberculeux sur les milieux de culture a intrigué tous les Bactériologues. En 1927, Petroff [26 et 50] est parvenu à séparer quatre variétés de colonies : R (rough) désigne les colonies sèches, rugueuses; S (smooth), les colonies lisses et arrondies; FS (flat smooth), les colonies étalées et lisses; CH (chromogen), les colonies chromogènes. Ces différentes distinctions reprises par R. Laporte [26 et 51] et par F. Birkhaug [26 et 52], caractérisaient des écarts du pouvoir pathogène; ceci n'intéresse pas le sujet que nous envisageons actuellement, et ces nombreux travaux démontrent suffisamment la multiplicté morphologique du bacille tuberculeux cultivé « in vitro ». Et, pratiquement, en cas de doute sur la morphologie d'une colonie dont les suspicions sont parfois accrues par le développement cultural simultané d'une contamination, nous avons été contraint, pour retrouver le caractère distinctif essentiel du *Mycobacterium Tuberculosis* (la virulence) en présence d'un pigment d'un jaune très intense, de vérifier sur le cobaye le pouvoir pathogène de cette colonie de bacilles qui, à la coloration de Ziehl-Neelsen, s'était révélé

alcoolo-acido-résistant; la tuberculisation du cobaye nous a prouvé ultérieurement qu'il s'agissait d'un authentique bacille de Koch doué d'un pouvoir chromogène accentué. Une suspicion analogue fut soulevée par de petites colonies bacillaires recouvertes d'une contamination en nappe lisse par un bacille non acido-alcoolo-résistant.

La division des Mycobactéries en bacilles tuberculeux et en bacilles paratuberculeux repose sur une distinction généralement admise : les bacilles tuberculeux sont acido-alcoolo-résistants, ils poussent lentement sur les milieux de culture appropriés, sans envahissement rapide du milieu, ils sont pathogènes pour les animaux. Par opposition, les bacilles paratuberculeux présenteraient une plus faible acido-alcoolo-résistance, ils sont saprophytes, n'infectant pas les animaux inoculés, ils envahissent le milieu de culture en quarante-huit heures avec une intensité chromogène variable. Ce sont les caractères différentiels suffisants pratiquement qu'énumère P. Hauduroy [53]. A titre de curiosité, il suffit de mentionner la nomenclature de R.-E. Gordon [54] qui comporte une classification de 252 souches de bacilles paratuberculeux, qualifiés par G. Penso [55] de « Babel Mycobactérique ».

Dans une pratique courante, au sein de ce dédale bactériologique, le critère de la coloration au moyen du procédé de Ziehl-Neelsen du frottis, étalement de la colonie prélevée, apporte une confirmation supplémentaire et nécessaire quel que soit l'aspect probant de la culture. Seule est à retenir la colonie formée de bacilles acido-résistants : tel est le véritable dogme bactériologique en ce qui concerne la propriété tinctoriale du bacille de Koch; ce dogme établit que le *Mycobacterium Tuberculosis* est toujours et uniquement alcoolo-acido-résistant,

réciproquement, que tout ce qui n'est pas alcoolo-acido-résistant, n'est pas Mycobactérie tuberculeuse. Devant l'importance de l'affirmation de cette règle, la coloration de Ziehl-Neelsen doit être effectuée suivant une technique uniforme : testant l'acido-alcoolo-résistance, la décoloration à l'acide azotique dilué au 1/3 dure deux minutes, celle à l'alcool absolu pendant cinq minutes. Ces précautions techniques semblaient produire une sécurité suffisante de la nature du bacille tuberculeux, jusqu'au jour où la propriété de l'alcoolo-acido-résistance fut soumise aux recherches des expérimentateurs. Discussions et controverses dont l'ouvrage récent de P. Hauduroy [55] propose une mise au point, s'aidant des travaux de E. Chain, H. Florey, K.-A. Jensen, G. Penso, J. Trefouel et Wells. Cet ouvrage synthétise les études actuelles sur la propriété d'acido-alcoolo-résistance des bacilles tuberculeux et paratuberculeux et sur tous les faits d'observation que l'auteur a constatés et rapportés. P. Hauduroy conclut en ces termes : « Les Mycrobactéries, qu'il « s'agisse de bacilles tuberculeux authentiques ou de « bacilles paratuberculeux, peuvent être acido-alcoolo-« résistantes. La perte de l'acido-alcoolo-résistance semble « l'apanage de formes jeunes et probablement aussi de « formes âgées ou très âgées. La caractère d'acido-alcoolo-« résistance appartient aux formes adultes. Formes « acido-alcoolo-résistantes » et frmes « non acido-alcoolo-« résistantes » sont les deux « visages » d'un même germe, « visages différents suivant l'âge des cultures se dévelop-« pant librement. »

En fait, une telle conclusion diffère considérablement la question autrefois posée : bacille tuberculeux ou bacille paratuberculeux ? Si complexes et si difficiles que soient

ces études scientifiques, elles apportent cependant un enseignement précis: la prudence lorsqu'un bacille tuberculeux pose les doutes de sa nature et la nécessité d'un recours éventuel à la vérification du pouvoir pathogène sur le cobaye et sur le lapin. Parfois, il arrive ainsi que l'on est loin de pouvoir se contenter de caractères culturaux grossiers, même après avoir acquis l'expérience de l'examen d'un grand nombre de cultures. Cette différenciation pratique des types de bacilles tuberculeux et paratuberculeux que proposent E. Bernard, B. Kreis, J.-C. Levaditi [13] d'après leur seul aspect morphologique et le temps de poussse, se complète d'après, les réserves de ces auteurs, par la reproduction de la tuberculose expérimentale chez l'animal.

Mais ces difficultés d'établir la nature d'une colonie, le type de la Mycobactérie tuberculeuse au paratuberculeuse, ne relèvent en fait que de cas d'espèces; elles incitent simplement aux mesures de prudence avec lesquelles le Bactériologue prononce souvent dans sa spécialité une réponse décisive. La majorité des circonstances font reconnaître en toute évidence le bacille de Koch à la surface du milieu de Herrold, comme nous l'avons constaté, et les chiffres publiés au sujet de la confusion avec un bacille paratuberculeux sont rassurants : sur 3.910 cultures effectuées sur milieu de Petragnani, F. Bezançon et ses collaborateurs [49] n'ont rencontré que huit fois des bacilles paratuberculeux dûment vérifiés.

Dans son service hospitalier, le Phtisiologue attend toujours avec une certaine impatience les résultats d'une culture dont il a envoyé les produits au laboratoire. Ce n'est pas le moindre grief reproché à cette méthode. Si pour l'abandon d'un pneumothorax basé sur la négativité d'une culture de l'expectoration ou du liquide de tubage gastrique, le facteur temps n'intervient pas par rapport à la certitude de la réponse fournie par la méthode culturale, l'instauration d'une collapsothérapie ne souffre pas toujours d'être retardée dans l'expectative d'une réponse bactériologique, si précise soit-elle. L'obtention des résultats d'une culture demande au moins un mois; les deux mois assurent la marge de sécurité au delà de laquelle les espoirs fondés seront déçus. Le délai de réponse des soixante jours est exigé par F. Tison [57,] alors que pour les produits paucibacillaires, la tuberculisation au cobaye peut être tardive suivant F. Tison et qu'ill ne conviendrait de sacrifier l'animal qu'après quatre mois. En utilisant justement le milieu solide de Herrold, il nous a paru intéressant d'étudier sur 199 cultures positives, examens demandés pour diagnostic bactériologique de tuberculose pulmonaire, quels avaient été, dans le temps, les différents délais de réponse par rapport au nombre de cultures rendues à chacun de ces délais. Les chiffres ont été transcrits à cet effet sur une courbe (fig. 1) : le nombre de jours au bout duquel la colonie est apparue est mentionné sur l'axe des abscisses et en ordonnées le nombre des cultures positives à ces mêmes dates.

Cultures positives.

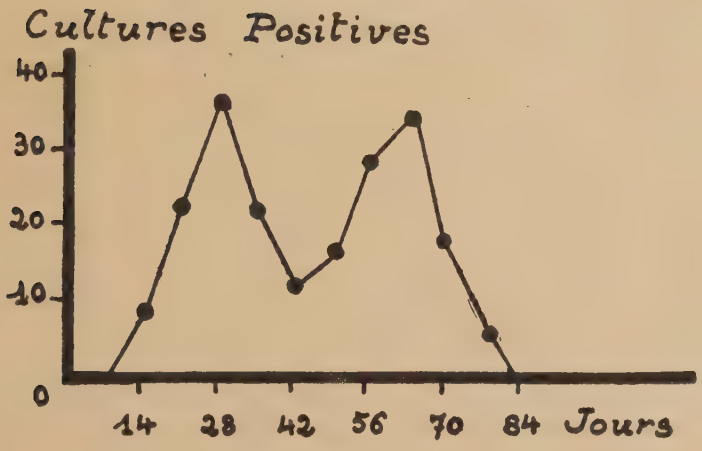

FIGURE 1.

De cette transposition graphique, diverses constatations sont susceptibles d'être faites, l'étude portant en effet sur 199 cultures positives. Sur le milieu de HERROLD, les premières colonies n'apparaissent qu'après un délai de quatorze jours, elles présentent ensuite un maximum au vingt-huitième jour. La courbe semblerait alors indiquer que les espoirs de voir cultiver le bacille de Koch disparaîtraient au bout de quarante jours; mais l'ascendance qui se dessine au soixante-troisième jour accroît notablement la positivité des cultures. Ces deux maxima nettement différenciés de la croissance culturale du bacille tuberculeux au vingt-huitième et au soixante-troisième jours seraient susceptibles d'une explication métabolique : la première lignée de bacilles de Koch trouverait rapidement les substances chimiques nécessaires à sa culture, tandis que la seconde ne cultivant que plus tardivement, vers le deuxième mois, serait obligée de synthétiser cer-

tains éléments qui seraient absents ou scindés dans le milieu. Une telle explication serait analogue à celle de l'utilisation d'acides aminés par des Bactéries intestinale; lorsque ceux-ci font défaut dans le milieu de culture, les germes en réalisent la synthèse, ce qui retarde « in vitro » leur développement.

Au delà de soixante-dix-sept jours, la culture conservée à l'étuve à 37°, même avec les précautions d'un capuchonnage, se déshydrate, formant ainsi l'ultime limite dans le temps pour voir apparaître une colonie de bacilles de Koch sur le milieu de HERROLD.

Pour pallier à ces longues semaines d'attente, pour guetter l'apparition d'une colonie, l'emploi d'un milieu de culture rapide semble une solution logique puisque R. DUBOS [58] a découvert un milieu nutritif de composition simple qui convient électivement au bacille de Koch; le grand avantage de ce milieu est la possibilité d'obtenir une pousse rapide en six à quinze jours. Mais l'utilisation de cette formule liquide au diagnostic, c'est-à-dire l'isolement des bacilles de Koch à partir des crachats ou du liquide de tubage gastrique, a révélé incontestablement que ce milieu présentait l'inconvénient de ne pas éliminer le développement des germes banaux associés; par contre, le milieu liquide de DUBOS ne sert effectivement qu'au repiquage de souches mycobactériennes préalablement isolées. C'est pourquoi R. DUBOS [58] a tenté une nouvelle préparation délicate et pas encore définitivement établie où le « Tween 80 » serait remplacé par l'acide oléique, davantage sélectif vis-à-vis des germes d'association. D'ailleurs, tous les milieux liquides sont désavantagés, car l'emploi du « Tween 80 », substance mouillante procurant l'homogénéité de la culture, ne

permet pas d'aboutir à une colonie bacillaire isolée dont les enseignements morphologiques sont valables et dont l'identité est appréciable pour l'ensemencement des tubes d'un test de sensibilité à partir de la primo-culture.

Il est évidemment trop tôt pour avoir une opinion précise sur la valeur du milieu de Dubos dans son utilisation pour le diagnostic bactériologique; toutefois, F. Bezançon [49] signale les difficultés éprouvées pour éviter le développement de la flore associée au bacille de Koch; P. Hauduroy [48] est amené à des réserves pour des motifs semblables aux précédents, et Ch. Gernez-Rieux [59], en reconnaissant ce milieu de choix pour l'étude biologique et expérimentale du bacille de Koch, dénonce l'inconstance des résultats et la contrindication formelle que constitue la surinfection des produits à examiner lorsqu'il faut établir une culture diagnostique. En termes de conclusion, E. Bernard, B. Kreis [60] écrivent au sujet de l'intérêt du milieu de Dubos utilisé pour le diagnostic cultural des produits pathologiques : « Le milieu « de Dubos liquide, selon la formule intiale, ne doit pas « se substituer aux milieux à l'œuf dans le diagnostic « bactériologique de la tuberculose. L'impossibilité d'étu- « dier les caractères des cultures macroscopiques est une « des infériorités du milieu de Dubos. »

II. Les résultats obtenus sur milieu de Herrold.

Avant d'aborder les bilans numériques, il reste à fixer un point précis nécessaire à la valeur expérimentale des résultats que nous publions : toutes les demandes de cultures diagnostiques formulées au Laboratoire de Recherches Phtisiologiques sont effectuées sur les échecs

répétés des examens directs simple ou après homogénéisation qui ne sont pas parvenus à établir la présence du bacille de Koch dans les expectorations ou le liquide de prélèvement gastrique. L'idéal serait, évidemment, qu'un laboratoire unique pratique d'abord la bacilloscopie sur le produit à examiner, et que, faute de réponse positive, à partir de ce même échantillon, une culture soit ensemencée et un cobaye inoculé.

CULTURES	POSITIVES	NÉGATIVES	CONTAMINÉES
Tubages	174	445	34
Crachats	76	193	15
937	250	638	49
Nombre total de cultures	26,8 %	68 %	5,2 %

TABLEAU I.

Nous avons reproduit (TABLEAU I) les résultats des cultures diagnostiques pratiquées de novembre 1949 à décembre 1950. Si l'on se réfère au pourcentage suivant lequel le laboratoire d'examens directs laisse échapper la présence du bacille de Koch fortement soupçonnée sur le plan clinique et radiologique (72,2 % de résultats négatifs, d'après le bilan signalé précédemment page 21), la culture seule permet de rectifier 26,8 % de diagnostics bactériologiques. Il est nécessaire d'insister sur ces résultats appréciables qui permettent de réduire «grosso modo» les tuberculoses « fermées » à 45,6 % des cas au lieu de 72,2 % par les bacilloscopies directes uniquement employées.

D'autre part, les contaminations des cultures sont les

insuccès de la méthode; leur faible pourcentage (5,2 %) ne saurait être retenu contre la technique utilisée.

Tant que le Laboratoire de Recherches Phtisiologiques de Purpan a disposé d'un élevage de cobayes suffisant aux demandes, la culture et l'inoculation ont été faites simultanément à partir du même produit, puisque la technique d'enrichissement adoptée (technique de HANKS, ALII) offrait les deux possibilités. Pour chaque recherche sur le cobaye, deux animaux ont été inoculés, l'un sous-cutané dans la région presternale, l'autre par voie parentérale dans le péritoine. Par l'emploi de ces deux méthodes combinées, il nous a été loisible de confronter les résultats obtenus par la culture et par l'inoculation. Ces résultats, portant sur une totalité de 114 réponses conjointes culture-cobaye, se répartissent de la façon suivante :

Nombre de résultats positifs obtenus :

— par la culture et par l'inoculation..... 22
— par l'inoculation seule..... 26
— par la culture seule..... 11

Nombre de résultats négatifs obtenus :

— par la culture et l'inoculation..... 41
— par la mort intercurrente du cobaye... 6
— par la contamination de la culture..... 8

TOTAL..... 114

D'après cette récapitulation, l'ensemble des chiffres comporte 63 concordances entre l'issue de la culture et celle du cobaye, et 37 désaccords dont 26 en faveur de la méthode d'inoculation et 11 en faveur de la culture. Il est évidemment malaisé d'établir un parallélisme strict

entre la culture et l'inoculation au cobaye, car si le substratum de la virulence, c'est-à-dire selon M. Nicolle [43] « l'aptitude à la pullulation microbienne dans les humeurs et les tissus », intervient différemment lorsqu'on inocule le germe à l'animal et quand on le cultive (aptitude à se développer « in vitro ») dans les circonstances de la reproduction expérimentale de la maladie, ici, chez le cobaye, la toxicogenèse est également un facteur constitutif du pouvoir pathogène; or, cette action toxique du bacille de Koch est indéniable par son importante action « in vivo ».

Malgré ces divergences de base, la culture et l'inoculation semblent dans la pratique courante du laboratoire, par leur principe même de détecter de la façon la plus poussée le *Mycobacterium Tuberculosis*, deux voisines et deux concurrentes. En examinant de plus près les résultats comparatifs produits par le Laboratoire de Recherches Phtisiologiques, nos chiffres sont d'accord avec la plupart des auteurs qui apprécient l'inoculation au cobaye comme un procédé peut-être un peu plus sensible que le moyen cultural. C'est parmi de nombreux avis autorisés l'opinion de F. Bezançon [49], de P. Hauduroy [48] et de E. Bernard, B. Kreis [13], à laquelle s'opposent les statistiques de Holm, V. Lester [61], ces statistiques danoises sont d'une opulente richesse puisqu'elles comportent un matériel de 20.090 échantillons à cultiver et à inoculer simultanément : 2.902 cobayes furent tuberculisés, alors que les ensemencements donnèrent naissance à 3.408 cultures positives. Suprématie de la sensibilité reviendrait par conséquent à la culture d'après ces arguments numériques. Or, il est connu de tous les Bactériologistes, et depuis les pressentiments de Villemin et les

preuves de R. Koch [27], que le cobaye est l'animal sensible par excellence au *Mycobacterium Tuberculosis*, dont quelques éléments bacillaires suffisent à provoquer chez cet animal une tuberculose expérimentale dont la terminaison est fatale. D'autre part, une vérification que nous avons pratiquée et que nous relaterons plus loin, nous a fourni la preuve certaine qu'un produit d'expectoration ou de liquide de tubage gastrique contenant des bacilles à l'examen direct immédiatement avant leur ensemencement, ne donnait pas toujours une culture positive (voir pages 99 et 100). Ces considérations ne militeraient pas en faveur d'une sensibilité supérieure de la culture sur le cobaye, contrairement aux publications danoises.

C'est alors que, reprenant nos résultats comparatifs, il nous a été donné de remarquer cependant que 11 fois sur nos 114 réponses, la culture seule avait procuré la positivité. Comment les bacilles de Koch ont-ils pu cultiver et ne pas reproduire une tuberculose expérimentale chez le cobaye ? Incriminer le mode d'enrichissement dont les substances caustiques, acides et alcalines, détruiraient non seulement les germes d'association, mais encore un grand nombre de bacilles tuberculeux, telle est la réponse proposée par P. Hauduroy [48] d'après ses propres expérimentations et celles de K. A. Jensen, J. Binsley [62] qui ne sont parvenus à provoquer une tuberculose expérimentale que dans 28,5 % des cas, avec des produits reconnus bacillifères et traités par enrichissement, tandis que 85 % des produits également reconnus bacillifères, mais non traités, ont tuberculisé le cobaye. Au cours de nos 11 échecs de l'inoculation prouvés par la positivité des 11 cultures, le facteur « terrain » du cobaye est secondaire puisqu'il s'agit d'animaux qui ont vécu deux mois avec un bon état physique, avec un poids analogue aux

autres bêtes, avec une intradermoréaction négative avant l'inoculation. Une explication reste encore plausible : les produits qui sont soumis à l'inoculation comme à la culture sont, en règle générale, paucibacillaires et il pourrait arriver que les bacilles ne soient pas répartis d'une façon uniforme à l'occasion de l'ensemencement (5 cm^3 environ) et de l'inoculation (1 cm^3 par cobaye inoculé).

Dans le cadre de nos résultats, six cobayes sont morts d'affection intercurrente non tuberculeuse, correspondant au nombre d'échecs équivalents par contamination de la culture (5,2 %). La tentative de la reproduction de la tuberculose expérimentale du cobaye est susceptible d'être interrompue par une maladie spontanée de l'animal où interviennent le bacille de Vignal, Malassez (paratuberculose du cobaye), le pneumocoque et le bacille paratyphique B (broncho-pneumonie, pneumonie, pleurésie), les ultra-virus (pneumopathie). Cet ensemble d'affections s'avère d'autant plus redoutable que la contagion menace l'élevage entier. Sur le plan économique, l'approvisionnement et l'entretien pendant des mois de ce cheptel sur lequel pèsent des risques épizootiques, imposent des nécessités de main-d'œuvre et de matériel sans rapport avec celles exigées par la pratique de la culture.

⁂

D'autre part, dans le but pratique de rendre des réponses plus précoces, avant l'échéance des deux mois pour l'autopsie du cobaye, nous avons essayé sur deux cobayes inoculés en vue de diagnostic d'employer une technique basée sur le phénomène de Koch (R. Dubos [58]) plus brutale que l'intradermoréaction qui permet, au bout d'un mois simplement, de prévoir la tuberculisation de l'animal

par la constatation cutanée de l'allergie. Sous la directive du docteur A. DELAUDE [42], nous avons appliqué la technique employée à la Mayo-Foudation (Rochester-Minnesota).

Pour chaque produit pathologique, deux cobayes sont inoculés comme à l'habitude : l'un, en injection sous-cutanée presternale, l'autre par voie intrapéritonéale; l'animal qui a reçu l'inoculat sous-cutané servira de témoin à l'échéance habituelle des deux mois. La technique recherchant le phénomène de Koch consiste, un mois après l'inoculation intrapéritonéale du cobaye, à lui injecter sous la peu 0,5 cm^3 de tuberculine brute non diluée. Deux cas se présentent :

1° Le cobaye meurt brutalement dans les huit à douze heures qui suivent l'injection de tuberculine; l'autopsie révèle des réactions locales et focales. Localement, il y a une hémorragie et un œdème important au point d'injection sous-cutanée de la tuberculine. Focalement, des exsudats hémorragiques occupent les cavités séreuses et partout les lésions tuberculeuses existant déjà montrent des réactions inflammatoires focales avec des capillaires très dilatés. Les frottis des organes du cobaye livrent la signature bactériologique.

Le cobaye témoin inoculé par voie sous-cutanée est sacrifié pour vérification.

2° Le cobaye ayant reçu la tuberculine ne meurt pas : l'autopsie des deux cobayes se fera aux délais habituels de soixante jours.

En appliquant cette technique, nous avons obtenu au

bout d'un mois, cinq fois la mort rapide du cobaye dans les huit à douze heures qui ont suivi l'injection de tuberculine brute et la preuve bactériologique par présence du bacille de Koch sur le frottis de la rate ou des adénopathies avec vérification sur le cobaye inoculé par voie sous-cutanée. Les animaux non tuberculisés, comme l'a prouvé leur autopsie le deuxième mois après l'inoculation, ont bien supporté, sans aucun accident lésionnel, la dose sous-cutanée de 0,5 cm^3 de tuberculine brute.

Par contre, à trois reprises, des cobayes effectivement tuberculisés lorsque la tuberculine leur fut injectée un mois après leur inoculation intrapéritonéale, ne sont pas morts et ont même survécu trente jours à cette rude épreuve tuberculinique. La raison de ces trois échecs réside dans le fait bien connu (E. Bernard, B. Kreis, J.-C. Levaditi [13]) que, malgré la tuberculisation de l'animal, l'allergie ne s'est pas encore installée un mois après l'inoculation.

Au sujet de cette technique, une objection est ainsi formulée : pourquoi rechercher dans l'allergie le maximum de brutalité, la mort du cobaye (phénomène de Koch), tandis que l'intradermoréaction suffirait à fournir le renseignement sans tuer l'animal ? Ce serait tout au plus le renseignement d'un test cutané d'allergie, tandis que cette technique de la Mayo-Foundation, en tuant le cobaye fournit la signature bactériologique absolue de l'autopsie et de la présence du bacille tuberculeux sur les frottis d'organe avec l'avantage essentiel de la possibilité d'une réponse au bout de un mois.

⁂

Sans entrer dans une discussion détaillée de la valeur comparative de l'inoculation au cobaye et de la culture, notons sans crainte de se répéter que la reproduction de

la maladie expérimentale prouve le pouvoir pathogène d'une Mycobactérie : comme nous l'avons vu précédemment, les doutes de la lecture d'un tube de culture ou de la nature tuberculeuse ou paratuberculeuse d'un bacille alcoolo-acido-résistant à la coloration de ZIEHL-NEELSEN, sont levés par la vérification de la virulence expérimentale. Evidemment, d'autres testes se sont proposés d'évaluer cette virulence « in vitro ». Le titrage biochimique de G. PENSO [55] différencie le *Mycobacterium Tuberculosis*, type *hominis ou bovis*, toujours virulent, par l'adjonction de P.A.S. au milieu de culture : la pousse des bacilles humain et bovin est entravée par 1 microgramme de P.A.S. par centimère cube de milieu, les bacilles paratuberculeux ont une résistance toujours supérieure 1 microgramme, souvent même à 1 milligramme. Si les Mycobactéries tuberculeuses sont isolées du produit pathologique d'un malade soumis à une chimiothérapie de P.A.S., les bacilles tuberculeux sont susceptibles de devenir P.A.S.-résistants et le critère biochimique de G. PENSO n'est plus réalisable.

Une réaction colorée trop récemment publiée pour avoir pu être expérimentée, celle de R. DUBOS et Y. MIDDLEBROOK et rapportée par L. ROUQUES [63] et par J. VIALLIER, J. TIGAUD [64] : « Les bacilles à examiner « sont lavés à l'alcool méthylique à 50 %, puis mis en « suspension dans une solution tampon quelconque, dont « seul importe le pH qui doit être exactement de 8,9 ; « on ajoute quelques gouttes de rouge neutre en solution « dans l'eau distillée, les bacilles virulents se colorent en « rouge, les bacilles avirulents en jaune. » R. DUBOS et Y. MIDDLEBROOK ont entrepris des contrôles systématiques par inoculation au cobaye. Selon J. VIALLIER, J. TIGAUD, 80 % des bacilles tuberculeux fournissent une

réaction positive, mais dans les colonies prélevées sur de vieilles cultures, des bacilles de Koch sont moins colorés par le rouge neutre. Test de maturation du bacille qui a terminé ses synthèses, telle est la conclusion de J. Vialler, J. Tigaud [64].

D'après la confrontation de nos résultats, en appliquant rigoureusement la culture et l'inoculation, peut-on dire que toutes les recherches de bacilles tuberculeux devraient être positives? Quelle que soit la sensibilité de la méthode bactériologique, quel que soit le soin judicieux à prélever la sécrétion broncho-pulmonaire, l'intermittence et la fugacité des émissions bacillaires des malades nécessitent deux précautions rationnelles : la répétition et la série des prélèvements. Dans le but de suivre ces précautions, il nous a été possible d'obtenir d'emblée une réponse positive sur milieu de Herrold, après avoir collecté et ensemencé globalement les crachats consécutifs de trois jours d'une malade pour laquelle trois primocultures isolées et réparties sur un an avaient échoué auparavant (Oservation n° 10).

Inoculer ou ensemencer ? Dilemne que se posent P. Hauduroy [55] et F. Tison [57]. Utiliser une seule méthode dans le cadre de nos résultats aurait amené, sur la demande de 114 diagnostics bactériologiques, à laisser échapper 26 fois au maximum la preuve absolue de la présence du bacille de Koch; l'exemple individuel en est fourni par une de nos observations où seule l'inoculation a révélé le bacille tuberculeux (Observation n° 5).

Suivant l'avis de J. Lowys, J.-C. Levaditi [56] nous croyons par conséquent à la nécessité d'associer, principalement dans les produits paucibacillaires, la culture à l'inoculation au cobaye.

L'APPLICATION DE LA CULTURE DU BACILLE DE KOCH AUX TESTS DE SENSIBILITÉ

« En science, les vérités ne sont que des vérités provisoires. »

Cet aphorisme de Claude BERNARD convient exactement au vaste problème que nous abordons maintenant : le pouvoir d'adaptation du bacille de Koch à la médication fungique ou chimique, et la sensibilité différente de ce germe suivant les variations de cette adaptation.

A chaque instant, les résultats des expérimentateurs qui s'attachent à ce passionnant débat accumulent de multiples nouveautés, dont l'analyse profonde recèle des faits absolument inconnus aux conséquences souvent imprévisibles.

Cette partie scientifique de la sensibilité ou de la résistance du bacille de Koch aux antibiotiques ne figure qu'un aspect du problème; l'autre est beaucoup plus pratique. Aux phrases interrogatives du Phtisiologue praticien soucieux de l'efficience et de la conduite d'un traitement, le Bactériologiste se voit dans l'obligation de rendre des réponses une nouvelle fois décisives.

Et les techniques nouvelles des tests de sensibilité sont survenues à la suite de nouvelles thérapeutiques antibiotique qualifiées de « spécifiques » envers le bacille tuberculeux.

I. Le traitement médical « spécifique » de la tuberculose pulmonaire.

Les progrès de la thérapeutique par les antibiotiques fungiques et par la chimiothérapie ont été profitablement enregistrés dans le domaine de la tuberculose pulmonaire. Dans ses articles synoptiques, A. Ravina]65] expose, outre la Streptomycine, les substances chimiques qui se montrent incontestablement actives contre le bacille de Koch et dans les pneumopathies tuberculeuses de l'homme.

Actuellement, il s'établit un long catalogue de la pharmacopée antituberculeuse. En 1944, Waksman découvre la *Streptomycine*, qu'appliquent Feldman et Hinshaw à la thérapeutique humaine; la *Neomycine* est également découverte par Waksman, en 1948 [66]. C'est en avril 1950, qu'est présenté à un Congrès de la *Veterans Administration*, aux Etats-Unis, le plus récent antibiotique actif contre le bacille de Koch : la *Viomycine* [67] employée déjà en clinique phtisiologique au *New-York Hospital*, par C. H. Werner, R. Trompsete [68].

De son côté, la chimiothérapie antituberculeuse produisait, en 1946, l'*acide paramino-salycilique* (P. A. S.) (Lehman [65]) ; en 1949, le *Thiosemicarbazone* synthétisé par G. Domagk [69], les *Sulfones* liées à l'historique des dérivés des sulfamides, expérimentées depuis 1940 par

Feldman et Hinshaw [70] sur l'animal, puis en clinique humaine.

Parmi ces antibiotiques et ces substances chimiques, la *Streptomycine* et le *P.A.S.* ont été les seuls produits jusqu'ici utilisés sur une grande échelle à l'Hôpital Purpan, ce qui limite par conséquent notre étude au comportement du bacille de Koch vis-à-vis de la Streptomycine et du P.A.S., selon les demandes cliniques du Centre Régional de Phtisiologie. D'ailleurs, la Thèse Inaugurale du docteur A. Delaude [45] nous a fourni d'excellentes bases de références sur « Les bacilles tuberculeux résistant à la Streptomycine et au P.A.S. » Et, en considérant cet ouvrage important, notre travail tend à poursuivre le sien dans le temps.

⁂

Contribuant grandement à augmenter les chances de voir apparaître de nouveaux cas de guérison pour la tuberculose pulmonaire, la Streptomycine principalement a reçu ses titres incontestables de grandeur. Les réussites parfois spectaculaires sur les lésions miliaires du poumon, sur les formes nodulaires, sur les symptômes fonctionnels des laryngites assurent cette grandeur à la Streptomycine (E. Bernard, B. Kreis, A. Lotte [71]). Malheureusement la servitude de la Streptomycine, autre face de cet antibiotique, est représentée par la streptomycino-résistance qui s'installe fréquemment dans la tuberculose cavitaire du poumon. Tout malade traité par la Streptomycine est susceptible, suivant la forme de son affection pulmonaire, en tenant compte de la durée du traitement et des doses employées, de présenter une résistance à l'antibio-

tique, qui le privera définitivement des bienfaits de cette mycothérapie. Tel est le phénomène globalement constatable.

Le mécanisme d'apparition de la streptomycino-résistance a été étudié dans le détail. Les facteurs anatomopathologiques de ce mécanisme et la contexture des lésions ont été invoqués par E. Bernard, B. Kreis, A. Lotte [72 et 80], plus récemment par R. Linz [73]. Le développement de la résistance est fonction à la fois de la durée du traitement et de la dose totale d'antibiotique employée; E. Long, S.-H. Ferebee [74] étayent solidement cette influence propre aux modalités du traitement sur les résultats de la Division de Recherches de l'Institut National Américain de la Santé. En France, A Saenz, G. Canetti [78], sur 150 cas de tuberculose pulmonaire, ont orienté leurs recherches sur cette part qui incombe au traitement.

Sous l'angle bactériologique, la perte de la sensibilité serait due, selon K. A. Jensen [75], M. Pyle [76], G. P. Youmans et E. H. Williston [77], au rôle de l'antibiotique qui supprimerait les bacilles sensibles, ce qui reviendrait à sélectionner chez le malade les bacilles résistants. Les répercussions de cette opinion semblent d'une grande signification sur le plan pratique que nous nous sommes fixé, car elles fournissent l'explication de ce mélange de souches sensibles et de souches résistantes qu'il nous a été loisible de constater chez plusieurs malades à l'occasion de vérifications de tests de sensibilité.

Devant les échecs thérapeutiques provoqués par la streptomycino-résistance (J. Baudot, Barrié, A. Delaude [100]), les Phtisiologues alertés se sont astreints à éviter

cet écueil par deux procédés. En premier lieu, les indications de la Streptomycine ont été rigoureusement définies; l'appréhension de voir survenir pour une indication mineure, pour une tuberculose pulmonaire bénigne par exemple, des bacilles résistants qui enlèveraient, à l'occasion d'un épisode ultérieur plus grave, l'espoir que le malade franchisse ce mauvais cap grâce à la Streptomycine, gouverne les nuances selon lesquelles cette mycothérapie est indiquée (E. Bernard [71] et A. Meyer [79]). La seconde solution, pour parer aux échecs de la résistance, consiste à retarder la disparition de la sensibilité par l'association médicamenteuse; E. Bernard, B. Kreis [80] rapportent une expérience Streptomycine-P.A.S. où, à l'aide de 800 déterminations de la sensibillité respective du bacille de Koch à ces deux agents thérapeutiques, ces auteurs ont pu prouver l'action retardatrice sur la streptomycino-résistance de l'association au P.A.S.; ces auteurs relatent également que pour une même dose de Streptomycine, le pourcentage des bacilles résistants dans les premiers mois pouvait être réduit de moitié chez les malades absorbant en même temps des Sulfones. Pour expliquer les fondements d'une association thérapeutique, E. Bernard et ses collaborateurs [81] s'appuient sur le fait de la sélection des souches résistantes produite par l'action de la Streptomycine; les germes résistants prolifèrent au fur et à mesure du traitement, alors que le développement des germes sensibles est entravé par la présence de l'antibiotique fungique. Dès lors, l'association simultanée d'une autre substance antibacillaire (Sulfone, P. A. S.) arrête pour son propre compte la multiplication des bacilles tuberculeux pour lesquels la Streptomycine a perdu son pouvoir inhibiteur; de cette façon, les souches sensibles et résistantes à la Streptomycine sont détruites du même

coup. Un autre avantage n'est pas négligeable : l'action des deux médicaments s'interfère et les doses actives de chacun d'eux sont moindres, ce qui évite les phénomènes toxiques ou d'intolérance souvent observés.

Au contraire, l'inobservance de ces principes théoriques semble présenter un réel danger, si les cures d'antibiotiques fungiques alternent avec des cures chimiothérapiques; pendant la première période, toutes les souches streptomycino-résistantes sont sélectionnées, pendant la seconde, une sélection analogue se produit, mais vis-à-vis du P. A. S. lorsqu'on s'adresse à cette chimiothérapie adjointe; à la fin de deux ou quatre cures alternées, il ne subsiste plus que des bacilles streptomycino et P.A.S.-résistants.

Dans son expression clinique et radiologique, ce synergisme de l'action des médicaments au cours de diverses associations Streptomycine plus P.A.S., Sulfone, Thiosémicarbazone a été contrôlé suivant ses différents modes par les 85 observations, de valeur expérimentale, produites par R. Denepoux [82] ; ses conclusions, dans l'ensemble, révèlent une satisfaction avec des réserves sur le plan biologique du phénomène de la résistance du bacille de Koch.

En ce qui concerne le P.A.S. pris isolément, la résistance du *Mycobacterium Tuberculosis* paraît avoir beaucoup moins intrigué les chercheurs jusqu'à présent. Cette perte de la sensibilité au P.A.S. existe, comme le prouvent nos tests, et certains malades sont envahis progressivement par des bacilles qui résistent « in vitro » à ce médicament (souches résistant à 32 microgrammes de P.A.S. par centimètre cube de milieu). L'évaluation technique de la sensibilité au P.A.S., le retentissement clinique de la résis-

tance à cet agent antibacillaire, le phénomène bactériologique, forment la matière des travaux de P. Veran et N. Rist [83 et 84].

Comme la streptomycino-résistance, celle au P. A. S. s'installe rapidement parfois au cours du traitement; ses conditions d'apparition sont soumises aux facteurs anatomiques de la lésion et au mode d'application de la thérapeutique dans le temps et la quantité. Pour P. Veran [84], bien que le P.A.S. mérite une réelle attention dans le traitement actuel de la tuberculose pulmonaire, ses indications doivent être réservées à des malades chez lesquels l'efficacité rapide de ce médicament est attendue ou à ceux qui se trouvent dans l'expectative immédiate d'une intervention collapsothérapique d'ordre médical ou chirurgical. Pour remédier à la P. A. S. - résistance, P. Veran [84] propose l'association médicamenteuse P. A. S. plus Streptomycine, pour les raisons que nous avons développées plus haut, au sujet de la streptomycino-résistance.

Au paroxysme de la résistance se situe la dépendance bactérienne vis-à-vis d'un antibiotique; le bacille de Koch non seulement prolifère sur un milieu de culture additionné de Streptomycine, mais cette substance fungique devient indispensable à son développement cultural. Cette streptomycino-dépendance a été signalée expérimentalement par G. O. Spendlove, Cummings, Fackler, M. Michael [85], qui sont arrivés à isoler de tels bacilles et à les cultiver uniquement en présence de Streptomycine. Dans son laboratoire, sur le plan clinique, M. Michael [85] a remarqué à partir de bacilles tuberculeux extraits d'expectorations de plusieurs malades soumis à une streptomycino-thérapie la même propriété; les germes pous-

saient d'une façon luxuriante dans les tubes de culture-tets contenant 1.000 mmg. de Streptomycine, à l'opposé du tube témoin non streptomyciné, où les bacilles ne cultivaient pas ou très mal. De cette façon, ces constatations bactériologiques expliqueraient qu'en clinique phtisiologique, des malades soient susceptibles d'être aggravés par l'antibiotique, dont A. Dufourt, J. Brun, J. Viallier, J. Kalb [92] rapportent cinq observations de tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse.

Cet aspect de la situation actuelle réglée par l'emploi des médicaments antibiotiques et chimiques en phtisiologie ne nous entraîne pas trop loin pour souligner en thérapeutique pneumo-tuberculeuse, l'intérêt grandissant de l'évaluation de la sensibilité du bacille de Koch vis-à-vis du médicament « spécifiquement » antibacillaire, que ce médicament soit utilisé isolément ou qu'il soit associé à d'autres. Retrouver les bacilles tuberculuexx dont le malade subit l'envahissement, tester leur sensibilité, sont devenues les deux préoccupations primordiales du Bactériologiste et du Phtisiologue : à ces deux fonctions, la culture fournit un auxiliaire indispensable.

Aussi, résumerons-nous les diverses acquisitions obtenues grâce à la culture et à son application aux tests de sensibilité :

1° Avant le traitement, la sensibilité étalonnée en face de la Streptomycine, du P.A.S., des Sulfones, fixera au Thérapeute les possibilités du choix de la médication active;

2° Pendant le traitement, les effets bénéfiques seront vérifiés en plus de l'amélioration cliniquement et radio-

logiquement manifeste, grâce au test de sensibilité ou, au contraire, pour remédier à temps aux risques ultérieurs de la résistance bactérienne;

3° A la fin du traitement, la résistance assombrira les espoirs fondés dans la thérapeutique médicale et orientera différemment le Phtisiologue dans ses décisions chirurgicales si elles s'annoncent possibles bien que redoutées au prime abord. Par contre, la persistance de la streptomycino et P.A.S. sensibilité conférera au pronostic un caractère favorable.

***

Telle est la valeur décisive des renseignements fournis par le test de sensibilité qui n'intéresse pas que l'individu, mais également la collectivité. En effet, les hypothèses angoissantes d'une infection ou d'une surinfection par des bacilles tuberculeux déjà résistants aux antibiotiques, par conséquent au-dessus des ressources de la thérapeutique fungique et de la chimiothérapie, sont passées dans le domaine des réalités. Deux communications rapportées à la Société Française de la Tuberculose au début de cette année [87 et 88], font mention d'une phtisie aiguë à germes d'emblée streptomycino-résistants à l'occasion de la réinfection exogène d'un interne de sanatorium, et des dangers encourus par le personnel qui manipule dans un laboratoire des souches résistantes. Ces sombres perspectives mettent à l'actualité la détection des porteurs de bacilles streptomycino-résistants et leur isolement, si l'on désire la sécurité de l'entourage. C'est l' « angle » social des limites et des dangers du traitement de la tuberculose pulmonaire par la Streptomycine (Ch. Gernez-Rieux, A. Breton, P. Delwaulle [89]).

Du même coup, l'orientation générale de la lutte antituberculeuse est profondément modifiée par l'emploi de la Streptomycine et des autres antibiotiques « spécifiques » qui donnent naissance au phénomène de la résistance jusqu'au jour où un médicament nouveau à large activité ne provoquera plus de tels accidents.

Reprenant les succès du diagnostic précoce par la clinique et la radiologie, les précisions de détection des individus bacillifères (culture, inoculation) et l'emploi courant de thérapeutiques nouvelles, E. Bernard, Aujaleu [90] insistent sur la transformation des formes aiguës autrefois rapidement mortelles, en formes curables à évolution chronique, et dans le cas d'insuccès relatif, la faculté de maintenir en vie des tuberculeux chroniques gravement atteints sur lesquels, auparavant, la condamnation à mort était l'affaire d'un court laps de temps. Toutes ces modifications heureuses de la thérapeutique antibacillaire réclament des réformes de la lutte antituberculeuse, que suggère E. Bernard [90] par la création de nouvelles catégories d'établissements de cure et par l'assouplissement de l'*ordonnance d'octobre* 1946 relative au placement sanatorial et préventorial.

En somme, la discipline bactériologique élargit sa place en matière de pneumo-phtisiologie, puisqu'il lui incombe d'opérer non seulement un dépistage rigoureux des bacillifères, mais encore la surveillance de l'apparition de la résistance aux médications antibiotiques et chimiques.

Nous nous rangeons pleinement à l'opinion de Hinshaw [79] qui, au *Symposium de la Streptomycine*, à Philadelphie, en janvier 1949, disait : « Loin de sim-
« plifier le traitement de la tuberculose, la Streptomycine

« l'a compliqué et demande des spécialistes instruits et « compétents. » Il eut pu en dire autant du P. A. S. et des Sulfones, alors que, déjà, la Néomycine [66] et la Viomycine [68] laissent prévoir des éventualités de résistance.

II. Les tests de sensibilité a la Streptomycine et au P. A. S. sur milieu de Herrold. Les résultats obtenus.

Au Laboratoire de Recherches Phtisiologiques de Purpan, le choix du docteur A. Delaude [45 et 47] s'est porté sur le milieu de Herrold pour la détermination de la sensibilité du bacille tuberculeux à la Streptomycine et au P.A.S., parce que cette formule, outre les avantages nutritifs vis-à-vis du bacille, est utilisable pour la primo-culture et que, du fait de son exposition à une température inférieure à 56° au cours de sa préparation, la Streptomycine ou le P.A.S. additionnés demeurent entièrement actifs.

Nous ne reviendrons pas sur la techniquee de préparation du milieu : la primo-culture correspond, en fait, à la culture diagnostique; tout ce qui a été dit dans la deuxième partie de notre ouvrage sur la culture diagnostique s'applique également à la primo-culture, tant pour les circonstances cliniques que pour les détails de la lecture.

***

Utilisée dans les méthodes classiques, la primo-culture permet d'effectuer des tests de sensibilité sur des produits paucibacillaires, ce qui arrive fréquemment, puisque la

recherche de la résistance du bacille tuberculeux se pratique chez des malades soumis à des traitements à la Streptomycine et au P.A.S., substances éminemment antibacillaires et antisécrétoires, action pharmacodynamique principale du P.A.S. [14].

En expérimentant la *Méthode de* Benda *et* Urquia [96], une des méthodes directes permettant une mesure rapide de la streptomycino-résistance du *Mycobacterium Tuberculosis*, nous avons eu la possibilité d'établir chez des malades traités par la Streptomycine et le P.A.S., la fréquence des émissions bacillaires constatables à l'examen direct par un frottis sur lame. Les produits destinés à être ensemencés sur milieu de Herrold, en vue d'une primo-culture pour test de sensibilité, ont été étalés sur lame juste avant l'ensemencement des cultures; ces frottis ont été colorés suivant le protocole précisé par Benda et Urquia [96], variante de la coloration de Fontes :

— fixer à la chaleur,
— colorer à chaud, pendant dix minutes, avec un mélange à parties égales de fuschine de Ziehl et de violet de gentiane,
— laver à l'eau,
— décolorer à l'acide nitrique dilué au 1/3 pendant deux minutes,
— laver à l'eau,
— décolorer à l'alcool absolu durant cinq minutes.
— laver à l'eau,
— faire agir une solution de Lugol bactériologique pendant cinq minutes,
— laver à l'eau,
— colorer le fond de la préparation par une solution de vert malachite à 1 %.

Outre la possibilité de reconnaître le bacille de Koch, les nuances de la coloration de Benda et Urquia assurent un test de sensibilité vis-à-vis de la Streptomycine.

Sur une totalité de 117 examens directs d'expectorations ou de liquide de tubage gastrique de malades en traitement (Streptomycine et P. A. S.), il y a eu 75 examens négatifs d'échantillons qui ont cependant fourni, deux mois plus tard, 29 primo-cultures positives; par conséquent, la primo-culture a permis d'isoler 29 fois sur 75 des bacilles tuberculeux là où une bacilloscopie directe avait échoué. Ces chiffres sont éloquents pour militer pratiquement en faveur de la nécessité de cette recherche culturale préalable.

Notons, au passage, dans une brève diversion, que la constatation de la présence ou de l'absence de bacilles de Koch dans les expectorations de malade en cours de traitement médical antibacillaire, ou l'ayant terminé, entraîne des mesures prophylactiques différentes envers cet individu. D'ailleurs, les expérimentateurs sont gênés, la plupart du temps, dans leurs recherches sur la sensibilité bacillaire aux médications « spécifiques », fungiques ou chimiques, par l'inhibition ou la disparition des bacilles consécutives à la stérilisation antibiotique; ils doivent, pour éviter ces tarissements bacillifères de l'expectoration qui rendent illusoires les tests de sensibilité, s'adresser à des tuberculeux porteurs de lésions très avancées, dont on est certain qu'ils cracheront indéfiniment des bacilles.

Par conséquent, une fois la nécessité de la primo-culture confirmée pratiquement, revenons à la technique employée au Laboratoire de Recherches Phtisiologiques

pour les tests de sensibilité. La culture initiale offre des colonies qui sont prélevées à l'anse de platine; ces colonies en les broyant dans un mortier stérile sont émulsionnées dans 2 à 3 cm^3 d'eau distillée (pH 7) pour aboutir à la suspension homogène indispensable à la précision des résultats. Des tubes de milieu contenant des concentrations variables de Streptomycine ou de P. A. S. reçoivent 0,20 cm^3 environ de cette suspension; un tube témoin sans antibiotique sert de contrôle.

Pour la réalisation de cette gamme, après avoir préparé le milieu de HERROLD selon la technique décrite précédemment, lorsque la gélose a été liquéfiée au bain-marie, puis ramenée à une température de 56°, et que le jaune d'œuf a été immiscé à ce milieu liquide sans vert malachite : « On ajoute la quantité de Streptomycine (ou de « P. A. S.) nécessaire pour obtenir les concentrations « finales désirées; celles-ci doivent être calculées pour un « volume de 135 cm^3, à savoir 120 cm^3 de gélose plus « 15 cm^3 environ pour un jaune d'œuf. La dose totale « de Streptomycine (ou de P.A.S.) doit être contenue « dans 1 cm^3 de solution aqueuse; on agite, on se débar- « rasse de la mousse formée en versant le liquide dans « un nouveau flacon stérile; on répartit en tube, à raison « de 5 cm^3 de milieu pour chaque tube; les tubes sont « alors inclinés. Dans les douze heures suivantes, le milieu « se durcit et est propre à l'utilisation. » (A. DELAUDE [45]).

Lorsque les tubes sont ensemencés, ils sont placés à l'étuve à 37°. Au bout de quinze jours, les tubes streptomycinés sont examinés; les tests de sensibilité au P.A.S. sont lus à deux reprises, le quinzième et le trentième jours. Les concentrations réalisées sont :

— Pour la Streptomycine, de 1, 10, 20, 50 et 100 microgrammes par centimère cube de milieu de culture;

— Pour le P.A.S., de 32, 16, 8, 0,25 et 0,06 microgrammes par centimètre cube.

Le sel de sodium de l'acide paramino-salycilique a été utilisé en raison de sa parfaite solubilité dans l'eau.

En appliquant cette méthode de novembre 1949 à décembre 1950, 160 tests de sensibilité à la Streptomycine et au P.A.S. ont été pratiqués à partir de souches préalablement isolées par primo-culture.

Avant d'aborder le détail des résultats obtenus, il est utile de spécifier ce que nous dénommons par souches « sensibles », « intermédiaires » et « résistantes » à la Streptomycine et au P.A.S. Pour la Streptomycine, nous avons adopté la terminologie courante (A. Saenz, G. Canetti [78]) : les souches sensibles ont un titre de croissance inférieur à 10 microgrammes; les souches intermédiaires égal à 20 microgrammes, les souches résistantes supérieur à 20 microgrammes, et au delà de 50 microgrammes (par centimètre cube). Quant au P.A.S., nous nous sommes référé aux chiffres fournis par P. Veran [83 et 84] ; les souches sensibles possèdent un titre inférieur de 8 microgrammes, les souches intermédiaires égal à 8 microgrammes, les souches résistantes de 8 à 32 microgrammes.

Nous avons eu la possibilité de suivre 26 malades connus au point de vue thérapeutique pour lesquels ont été demandés des tests de sensibilité à la Streptomycine et au P. A. S. L'enquête visant simplement la fréquence globale aux deux agents thérapeutiques, nous a procuré bactériologiquement :

— 5 souches résistant doublement à la Streptomycine et au P.A.S.;

— 10 souches de sensibilité dissociée à la Streptomycine et au P.A.S.;

— 11 souches sensibles doublement à la Streptomycine et au P.A.S.

Cependant, il est utile de noter que nous avons trouvé 4 souches résistant d'emblée : 1 fois à la Streptomycine et 3 fois au P.A.S. La résistance d'emblée à la Streptomycine est apparue sans que soit intervenu chez le malade un traitement actuel ou antérieur; aucune contamination par des bacilles déjà streptomycino-résistants véhiculés par un porteur de germes qui aurait été traité auparavant, n'a pas été découverte dans l'entourage immédiat de ce malade. La présence de mutants résistants dans la flore bactérienne à partir de produits pathologiques d'individus qui n'avaient pas encore été soumis à la streptomycinothérapie, a été mise en évidence par M. Pyle [76] et par Youmans, Williston [97]. C'est P. Veran [83 et 84] qui insiste sur la plus ggrande fréquence des résistances d'emblée au P.A.S. Plus réconfortantes sont les deux souches qui sont restées sensibles à la Streptomycine et au P.A.S. après plusieurs cures abondantes de ces médicaments associés : respectivement après 63 g. et 90 g. de Streptomycine, après 1.500 g. et 1.000 g. de P. A. S. Malheureusement, les incertitudes de la documentation clinique, l'ignorance des antécédents thérapeutiques de certains de ces 26 malades, nous ont placé dans l'impossibilité de comparer, d'une façon valable par le nombre, les résultats bactériologiques de sensibilité aux espoirs fondés dans l'association médicamenteuse Streptomycine-P.A.S. contre la tuberculose pulmonaire.

Pendant quelques mois, la pratique journalière des tests de sensibilité sur milieu de HERROLD nous a incité à une étude critique des conditions bactériologiques qui soumettraient à des variations la détermination de la streptomycino-sensibilité.

Pour obtenir la suspension bacillaire qui sera ensemencée sur les tubes de culture additionnée d'antibiotique, le prélèvement des colonies de la primo-culture au moyen de l'anse de platine n'offre pas de garantie sur la quantité de bacilles émulsionnés dans le mortier, c'est-à-dire que la concentration en bacilles de la suspension pour l'ensemencement varie d'une manière relativement considérable. Une série de tests du docteur A. DELAUDE [45] a vérifié déjà que des dilutions microbiennes allant du 1/10^{e} au 1/50^{e} ne modifient pas les résultats.

Par contre, nous avons prélevé plusieurs colonies nettement individualisées sur les tubes d'une même primo-culture, et la sensibilité testée sur chacune de ces colonies extraite parmi la population bactérienne d'un seul produit broncho-sécrétoire du malade, a varié dans des proportions considérables, si l'on considère que les résultats pris séparément se sont échelonnés pour la même primo-culture de la sensibilité à la streptomycino-résistance. Dans un but de vérification, nous avons observé deux fois ce phénomène d'isolement de souches différemment sensibles au sein d'une même primo-culture (M. PYLE [76]) et (E. WOLINSKY, W. STEENKEN [91]).

La primo-culture de M^{me} K... avait poussé abondamment dans les cinq tubes en colonies faciles à prélever

séparément; nous avons effectué un test de sensibilité à la Streptomycine sur chacune de ces cinq souches :

1re souche :	résistant à 10	sensible à 20 mmg.
2e souche :	résistant à 20	sensible à 50 mmg.
3e souche :	résistant à 1	sensible à 10 mmg.
4e souche :	résistant à 10	sensible à 20 mmg.
5e souche :	résistant à 50	sensible à 100 mmg.

Expérimentant dans des conditions analogues sur les quatre tubes de primo-culture de M. L..., nous avons enregistré les variations suivantes :

1re souche :	résistant à 50	rares colonies à 100 mmg.
2e souche :	résistant à 1	sensible à 10 mmg.
3e souche :	résistant à 20	sensible à 50 mmg.
4e souche :	résistant à 100	

En fait, chacune de ces souches est une fraction de bacilles de la totalité bactérienne du malade; cette fraction saisie peut être sensible ou résistante au sein du mélange de sensibilité et de résistance des bacilles de Koch qu'opère dans l'organisme la sélection de la Streptomcyne, suivant l'opinion généralement admise [75, 76 et 77]. Par conséquent, un seul test, à la suite du prélèvement d'une colonie isolée sur la primo-culture, risquerait de répondre sensibilité à la Streptomycine, alors qu'effectivement il existe une résistance parce que le test s'adresserait à la seule fraction sensible majeure, laissant échapper une faible minorité de souches devenues résistantes. Grave de conséquence, cette erreur bactériologique priverait le Phtisiologue d'un renseignement précoce. Le moment où il faut interrompre une streptomycinothérapie qui devient inactive démontre l'intérêt de dépister la streptomycino-résistance à ses débuts, c'est-à-dire lorsque

la sélection antibiotique commence à donner naissance à de rares éléments bactériens résistants par rapport à la majorité demeurée sensible; quand la streptomycino-résistance s'est confirmée, la fraction bacillaire sensible est infime et les risques de méconnaître la résistance sont minimes.

Puisque la réalisation du test idéal étudiant chaque colonie séparée est impossible dans la pratique de nombreux examens en série, préconisons-nous d'établir une valeur moyenne de la sensibillité à la Streptomycine en effectuant un prélèvement sur toutes les colonies qui apparaissent à la primo-culture; ce panachage détecte donc la présence d'une seule colonie résistante survenant précocement et fournit des résultats constants. Ainsi, sur les trois tubes de primo-culture de M. A..., nous avons prélevé des parcelles de chaque colonie macroscopique de tous les tubes; nous les avons mélangées avant de les ensemencer sur milieu de culture-test; en renouvelant séparément trois fois ce mélange en vue de trois tests, nous avons observé la permanence des résultats :

1er test : résistant à 100 mmg.
2e test : résistant à 100 mmg.
3e test : résistant à 50 mmg.; de rares colonies à 100

Pour parer à ces inconvénients pratiques du mélange de bacilles sensibles et de mutants résistants qui modifient parfois les réponses données au Phtisiologue sur l'évaluation de la sensibilité à la Streptomycine, les précisions de la modalité détaillée du prélèvement sur la primo-culture ne sont pas superflues.

D'autre part, à l'objection formulée par Ch. Gernez-

Rieux et ses collaborateurs [93 et 94], qui reprochent aux tests de recherche de la streptomycino-résistance de n'évaluer que la sensibilité d'une partie des bacilles de la flore mycobactériale d'un produit, s'oppose l'interprétation quantitative du test de sensibilité sur milieu de Herrold; le milieu de culture solide offre sur son concurrent liquide (milieu de Dubos) le grand avantage d'une lecture directe de la quantité de bacilles cultivés par la numération des colonies macroscopiques. Grâce au dénombrement des colonies sur chaque tube contenant des dilutions d'antibiotique et sur le tube témoin, il est possible de rendre compte approximativement du rapport existant « grosso modo » entre les germes résistants et les germes sensibles. Cette proportion des bacilles devenus streptomycino-résistants n'est pas à négliger si l'on se rappelle les expériences de E. Wolinsky et W. Steenken [91] qui ont montré à l'aide de mélange de bacilles tuberculeux (souche H. 37 Rv) sensibles et résistants à l'antibiotique qui ont tuberculisé le cobaye, que la Streptomycine n'est active que dans le cas où les bacilles streptomycino-résistants ne dépassent 10 % de la totalité de la population bactérienne. Sur la base de ces travaux, Ch. Gernez-Rieux et ses collaborateurs [93] ont pensé à des méthodes de mesure de la sensibilité à la Streptomycine qui recourent à l'inoculation à l'animal (*Test splenique de la souris, Test intradermique du cobaye*). Ces méthodes, dont la valeur scientifique est indéniable, ne sont pas praticables à l'échelle clinique du nombre de malades en traitement dans un Centre Régional de Phtisiologie.

Par conséquent, le laboratoire ne doit pas se borner à répondre au Phtisiologue : sensibilité ou résistance à tel titre de Streptomycine (ou de P.A.S.), mais tendre à une

interprétation quantitative du résultat du test de sensibilité sur milieu solide, où intervient le nombre de colonies poussant sur chaque titre d'antibiotique (ou de P.A.S.). A ce sujet, G. P. Youmans [95] dénombre sur chaque tube de culture-test les colonies et propose une anotation par un certain nombre de croix exprimant la pousse confluente et profuse (++++), la pousse confluente mais modérée (+++), la pousse confluente partielle avec colonies isolées, nombreuses (++), enfin de rares colonies dont le chiffre est indiqué.

*
**

Comme pour la culture diagnostique, les réponses d'un test de sensibilité sur milieu de Herrold précédé d'une primo-culture sont longues à obtenir dans le temps, en face d'une urgence thérapeutique, ce qui est d'ailleurs relativement rare en phtisiologie. La rapidité de la mesure de la streptomycino-résistance selon la méthode de Benda et Urquia [96] nous a séduit, elle se résume à la lecture de la coloration du frottis sur lame effectué directement à partir de l'étalement du produit pathologique. Nous ne reviendrons pas sur la technique de coloration que nous avons déjà décrite en rapportant la nécessité d'une primo-culture d'après le grand nombre des résultats négatifs à l'examen direct. Au microscope, les caractères tinctoriaux et morphologiques du bacille tuberculeux procurés par la coloration de Benda et Urquia offrent des variations très nettement observables : « Les bacilles streptomycino-« sensibles, selon ces deux auteurs, se présentent sous « formes de corps microbiens non homogènes d'une teinte « voisine de celle obtenue à l'aide du Ziehl ordinaire, « les bacilles streptomycino-résistants ont des corps

« microbiens homogènes sans granulations apparentes et « de couleur rouge brun foncé .» A cette méthode de coloration, une restriction s'impose, car la primo-culture, longue de un à deux mois, modifie les affinités de la teinture du bacille de Koch, et la différenciation optique précédente n'est plus praticable; nous avons, en effet, observé que sur des bacilles extraits d'une primo-culture, l'action du violet de gentiane prédomine dans le processus de coloration, toutes les Mycobactéies tuberculeuses étant alors uniformément colorées en violet foncé.

Dans un but comparatif, 117 produits pathologiques (expectorations et liquides de tubage gastrique) soumis au Laboratoire de Recherches Phtisiologiques de Purpan, pour tests de streptomycino-sensibilité, ont d'abord été examinés directement, selon la coloration de Benda et Urquia, puis ensemencés sur milieu de Herrold en vue d'une primo-culture suivie de la culture-test à la Streptomycine. Sur 117 cas, la coloration de Benda et Urquia a fourni :

1° 42 examens directs positifs parmi lesquels le milieu de Herrold a isolé 23 primo-cultures positives;

2° 75 examens directs négatifs parmi lesquels le milieu de Herrold a isolé 29 primo-cultures positives.

SOUCHES	SENSIBLES	RÉSISTANTES
Benda-Urquia	6	8
Tests sur culture	8	6

Tableau II.

Ce n'est que 14 fois que nous avons eu la possibilité de comparer les deux méthodes en ce qui concerne l'évaluation de la streptomycino-sensibilité; en effet, sur 52 primo-cultures positives, il n'y a eu que 40 tests qui ont abouti à une réponse, du fait de contaminations ou de dessèchement du milieu de culture. Pour les tests de streptomycino-sensibilité sur milieu de culture, nous avons adopté comme limites de la résistance : le titre de Streptomycine supérieur à 20 microgrammes. Nos résultats de comparaison entre les deux méthodes Benda-Urquia et tests sur cultures sont figurés au Tableau II; nous avons ainsi obtenu 10 concordances et 4 désaccords.

Le mélange des souches sensibles et résistantes chez des malades soumis à la streptomycinothérapie, nous interdit tout jugement de valeur en matière de comparaison entre les deux méthodes appliquées; notons cependant, que l'étalement sur lame d'une très faible parcelle du produit pathologique peut ne comporter qu'une des fractions sensible ou résistante de toute la population bactérienne contenue dans l'échantillon soumis à l'examen direct, tandis que la méthode du test de sensibilité sur milieu de Herrold avec les précautions de prélèvement sur la primo-culture et d'interprétation quantitative d'après le nombre de colonies poussant à chaque titre d'antibiotique, offre la supériorité d'une approximation plus précise du pourcentage de bacilles.

Enfin, deux autres remarques proviennent directement des chiffres : le grand nombre de paucibacillaires chez les malades en traitement médical fungique et chimique a déjà retenu notre attention. Plus importante encore est la seconde remarque : un échantillon contenant des bacilles de Koch constatable à l'examen direct ne donne

pas nécessairement une culture positive; 23 cultures ont été positives à partir de 42 produits pathologiques de toute évidence microscopique bacillaire. Ce sont les aléas de la culture du *Mycobacterium Tuberculosis* qui expliqueraient les paradoxes reprochés par le Phtisiologue au Laboratoire de Bactériologie (Obs. n° 6) (Obs. n° 7).

Par contre, d'une façon plus réconfortante, la positivité de 29 primo-cultures, là où 75 bacilloscopies directes avaient échoué, est la meilleure garantie du crédit unanimement accordé dans toutes ses applications aux efficiences de la méthode culturale du bacille de Koch.

DOCUMENTATION CLINIQUE

Observation N° 1

M^me^ P.. (Jeanne), 27 ans, depuis trois ans marchande de légumes sur les boulevards de Toulouse, contracte une affection rhino-pharyngée qu'elle croit banale, en novembre 1949; elle rattache de l'asthénie et une toux persistante à cette cause jusqu'en janvier 1950, période à laquelle elle consulte pour ces malaises qui durent depuis trois mois.

La cuti-réaction alors pratiquée est positive et le complément d'information radiographique fournit une image pulmonaire gauche parahilaire. En face de cette découverte, la malade doit prendre un repos de deux mois, avec association calcithérapique et du Tréphonyl, repos à la campagne qu'elle poursuit chez ses parents jusqu'en mai.

Quelques travaux ménagers ramènent chez cette convalescente fatigue et toux qui la poussent à revenir à la surveillance médicale. Elle rentre au Centre Régional de Phtisiologie le 20 juin 1950. Les examens sont immédiatement entrepris; la tomographie révèle sur les plans postérieurs, dans la région moyenne du poumon gauche, des infiltrats légers présentant plusieurs petites images d'excavation.

D'autre part, devant l'absence totale, depuis le début, d'expectorations et les résultats négatifs de trois examens directs par tubage gastrique, une culture est demandée, le 23 juin 1950, sur liquide de prélèvement gastrique. Les bacilles de Koch poussent sur le milieu de Herrold et la culture est ainsi positive le 10 août 1950.

Sanction thérapeutique au début d'octobre : pneumothorax gauche.

***

Observation N° 2

M. B... (Marcel) passe, après son service militaire, une visite de démobilisation à Toulon, en 1945, au cours de laquelle un cliché radiographique montre une image d'infiltrat granité diffus, avec opacités nodulaires, au tiers supérieur du poumon droit : il n'existait alors aucun antécédent personnel ou familial susceptible d'orienter vers une source de contage. La bacilloscopie effectuée sur des expectorations de faible volume à cette époque est négative; en conséquence de quoi, considéré comme non bacillifère, le malade est dirigé sur le Préventorium Henri-Bazire, à Saint-Julien-de-Ratz (Isère), où la cure de repos s'étend de septembre 1946 à février 1947.

En raison de la gravité radiographiquement patente des lésions pulmonaires pendant le séjour en préventorium, malgré un bon état général et sans amaigrissement, le bacille de Koch est recherché, mais toujours introuvable, dans un liquide de tubage gastrique à partir duquel on ensemence une culture et on inocule un cobaye en vain.

En février 1947, devant l'amélioration clinique certaine,

M. B... entreprend une cure libre de repos chez lui durant trois ans.

Puis, au cours du mois de mai 1950, la visite de santé pour l'entrée à l'Electricité de France rend manifeste la persistance de lésions pulmonaires dont l'évolutivité est à discuter; les clichés montrent un infiltrat péribronchique de la zone sous-claviculaire droite, infiltrat non homogène macronodulaire dont les excavations sont visibles sur les tomographies. Devant ces faits, l'hospitalisation au Centre Régional de Phtisiologie complète les recherches bactériologiques : les examens directs et après homogénéisation sur tubage, puis sur crachats, répétés à trois reprises différentes ne cessent d'être négatifs. Il est important de noter d'ailleurs que, pendant trois ans, de 1947 à 1950, les recherches directes du bacille tuberculeux sur les crachats, exécutées au compte de la Comission de Réforme tous les trois mois, n'ont jamois montré le moindre bacille alcoolo-acido-résistant.

Sur le plan clinique, durant son séjour au Centre Régional de Phtisiologie de Purpan, l'examen révèle simplement un très léger amaigrissement, sans fièvre, uniquement une douleur thoracique basse.

Enfin, le liquide d'un tubage gastrique, prélevé le 20 juillet 1950, est ensemencé sur milieu de Herrold : la culture est positive le 21 septembre 1950.

L'enquête épidémiologique ne permet pas de connaître une contamination familiale possible; ses deux jeunes enfants sont indemnes de primo-infection jusqu'à ce jour, où le malade quitte le service du professeur J. Baudot pour le Sanatorium du Bois de l'Ours, à Briançon, le 10 novembre 1950.

Observation N° 3

M. R... (Ernest), est un retraité de la S.N.C.F. chez qui, à l'âge de 63 ans, un examen de dépistage montre, en 1944, à la radiographie sur une bonne transparence des plages pulmonaires, une densification des ombres brocho-vasculaires dans les deux zones sous-claviculaires.

Il s'agit d'un ancien bronchitique, grand fumeur et grand tousseur. En novembre 1949, des crachats hémoptoïques le poussent à consulter au Service Médical de la S.N.C.F., devant le professeur J. Tapie; à cette époque, persiste une bronchorrhée importante avec des signes de sclérose broncho-pulmonaire localisée au lobe supérieur droit, vérifiés radiographiquement par une attraction trachéale avec aspect marbré suspect de ce lobe.

A deux mois d'intervalle, deux bacilloscopies après homogénéisation ne parviennent pas à mettre en évidence des bacilles de Koch dans les expectorations. Puis trois mois se passent; c'est en janvier 1950 que la toux devient encore plus importante, et l'expectoration de nature purulente, sans caractère hémoptoïque, augmente sans cesse d'abondance.

La suspicion de tuberculose fibreuse s'avère encore vaine, puisque les crachats ne contiennent pas de bacilles tuberculeux d'après 7 examens directs. C'est alors qu'une culture et une inoculation au cobaye sont demandées en utilisant les crachats, le 14 mars 1950; culture et inoculation fournissent des résultats positifs deux mois plus tard à leur échéance.

Pendant le séjour que M. R... avait effectué chez lui,

alors qu'il était ignoré bacillifère, de novembre 1949 à janvier 1950, la promiscuité familiale a entraîné la contamination de son petit-fils, enfant de 3 ans, chez qui éclatait, en février 1950, une primo-infection sévère.

***

Observation N° 4

M. H... (Hadi) entre au service du professeur J. Tapie le 18 novembre 1950, pour un syndrome pleurétique gauche. Agé de 23 ans, M. H... vient de Tunisie pour entrer comme interne au lycée de Toulouse, en classe de mathématiques élémentaires, au mois de novembre 1949, où il subit l'examen de santé systématique de Médecine Scolaire; sa cuti-réaction se montre alors négative. La préparation du baccalauréat, en juin 1950, lui occasionne une grande fatigue générale, avec une chute de poids de 5 kg. et le virage de sa cuti-réaction.

Puis trois mois de repos en Tunisie, dans sa famille, lui confèrent un bon état général. Revenu en France à ce même lycée, ce jeune Tunisien passe à nouveau la visite de dépistage, en novembre 1950 : la cuti-réaction est fortement positive, elle oriente vers des enquêtes plus approfondies qui n'ont pas le temps d'être réalisées, car quelques jours plus tard, un syndrome pleural avec pyrexie entraîne l'hospitalisation.

Le 18 novembre 1950, à son entrée au service, l'examen révèle une toux rare, sèche, ne ramenant pas d'expectoration; l'épanchement pleural est patent cliniquement. Le cliché radiologique standard confirme la pleurésie par une opacité homogène d'un champ pulmonaire gauche limité

à la partie supérieure par une ligne de Damoiseau; une surcharge parahilaire droite constitue la seule image parenchymateuse des suites de la primo-infection. Un tubage gastrique ramène un liquide dont l'examen direct ne permet pas de mettre en évidence de bacilles tuberculux; à partir de ce produit prélevé le 22 novembre 1950, est ensemencée une culture qui s'avère positive le 12 décembre 1950.

Le malade reste isolé; son traitement médical se poursuivra jusqu'à son départ en Tunisie pour une cure climatique.

La filière épidémiologique a été retrouvée : ce jeune lycéen rendait des visites, au rythme de une à deux par mois, depuis mars 1950, à un camarade tunisien en traitement au Centre Régional de Phtisiologie; ce dernier, M. E... (Ahmed), atteint d'une tuberculose pulmonaire chronique ulcéro-caséeuse, pouvait être considéré comme bacillifère, puisque ces crachats contenaient des bacilles de Koch comme le démontrait encore une culture positive le 13 novembre 1950; les contacts se situent également dans la période qui a immédiatement précédé le virage de la cuti-réaction de cet élève du lycée.

***

Observation N° 5

M^lle^ S... (Annie), jeune élève du lycée, est dépistée par les services de la Médecine Scolaire Préventive; le 16 novembre 1950, un cliché standard de face découvre une image cavitaire à niveau liquide juxtahilaire à droite.

La primo-infection avait brûlé de rapides étapes et l'af-

fection secundo-tertiaire restait muette sur le plan clinique par une absence complète de signes fonctionnels et généraux : pas de fièvre, pas de toux, pas d'expectoration.

A partir de ces indications du dépistage basées sur la radiographie et les tests cutanés d'allergie (virage de la cuti-réaction), est pratiquée le 25 novembre 1950, une inoculation au cobaye du liquide de tubage gastrique : elle reproduit chez l'animal, le 5 décembre, une tuberculose expérimentale de confirmation bactériologique qui n'avait pu être obtenue par examen direct. Par contre, la culture ensemencée sur milieu solide reste négative aux limites des deux mois après son ensemencement.

Il est à noter que les deux recherches biologiques de la présence du bacille de Koch (inoculation et culture) ont été effecutées à partir d'un seul et même produit pathologique et que la méthode d'enrichissement utilisée a été identique pour les deux procédés. Cependant, la positivité n'a été obtenue que par l'inoculation au cobaye.

⁂

Oservation N° 6

M. C... appartenait avant sa maladie à la Marine Nationale. C'est un cavitaire à longue évolution qui a subi un pneumothorax droit pour des lésions ulcéro-caséeuses.

En raison d'une prophylaxie familiale et sociale et pour juger de l'efficacité du traitement, une culture est demandée durant l'été 1950 (liquide de tubage gastrique prélevé le 13 mai 1950).

Pendant l'automne de la même année, au mois d'oc-

tobre, un tubage révèle des bacilles tuberculeux à la bacilloscopie directe au cours d'une Commission de Réforme à Toulon.

Devant l'incohérence des résultats de ces deux examens, le Laboratoire de Recherches Phtisiologiques de Purpan demande une confirmation par culture. Ce dernier prélèvement, liquide de tubage gastrique, le 7 décembre 1950, conduit à la positivité de la culture le 12 janvier 1951, vérifiant ainsi la mise en évidence du bacille de Koch antérieurement découverte par l'examen direct du mois d'octobre.

***

Observation N° 7

M^lle^ C... (Gisèle) est une élève sage-femme de 21 ans, pour laquelle l'Interne du service se déplace personnellement au Laboratoire de Recherches Phtisiologiques de Purpan et demande culture et inoculation d'un liquide de tubage gastrique pour y mettre en évidence des bacilles de Koch.

Ce même jour, le 14 novembre 1950, sur le même produit de prélèvement, la bacilloscopie directe révèle la présence de bacilles tuberculeux; or, la culturee et l'inoculation, entreprises malgré cette positivité connue ultérieurement, n'apportent pas la confirmation attendue à l'échéance des deux mois : le 7 janvier 1951, aucune colonie n'a poussé sur les cinq tubes ensemencés; d'autre part, ni par les lésions anatomopathologiques, ni bactériologiquement par frottis de la rate, le protocole d'autopsie du cobaye n'apporte pas la preuve d'une tuberculose

expérimentale. Par conséquent, il s'agissait d'un grave désaccord.

Cliniquement, l'histoire de cette bacillose plumonaire remonte à 1949 : le virage de la cuti-réaction se situe entre octobre 1948 et février 1949, à l'occasion duquel cette jeune fille prend un mois de repos. En novembre 1950, l'examen systématique à la Clinique d'Accouchements permet de découvrir à la radioscopie, des images suspectes au sommet du poumon droit, présomptions qui sont confirmées par un cliché radiographique standard. A cette époque, de petites hémoptysies répétées accélèrent l'admission de la malade au Centre Régional de Phtisiologie, le 13 novembre, date à laquelle l'Interne est venu déposer le prélèvement au Laboratoire de Recherches Phtisiologiques.

Etat subfébrile, toux légère, sont les seuls signes fonctionnels, mais sans expectoration. Avant d'entreprendre une collapsothérapie médicale, le bilan radiologique montre sur cliché standard quelques images micronodulaires floues au tiers supérieur du poumon droit, dont une spélunque nette rétro-claviculaire, tandis que les tomographies localisent les lésions excavées dans les plans postérieurs.

A la suite de ces certitudes radiologiques et bactériologiques (examen direct), est appliqué un pneumothorax médical droit, le 28 novembre, en association avec une chimiothérapie isolée au P.A.S.

Pour juger de l'efficacité de cette thérapeutique, la recherche du bacille de Koch est poursuivie par deux fois : sur liquide de tubage gastrique le 2 décembre 1950, l'examen direct est négatif; malheureusement, la culture

reste sans réponse en raison d'une contamination; puis, le 9 janvier 1951, l'absence de bacilles de Koch à l'examen direct persiste; rectification est fournie à cette négativité par une culture positive le 14 février, permettant ainsi de pratiquer, à partir de cette primo-culture, un test de sensibilité à la Streptomycine et au P.A.S.

⁂

Observation N° 8

M. S... (Jean), âgé de 36 ans, est maçon de métier. L'histoire de sa pneumopathie montre l'intrication complexe d'une tuberculose fibro-caséeuse greffée sur le poumon droit qui présentait un état pathologique préexistant du type kyste aérien, intrication dont la complexité fera errer le diagnostic.

Dès 1940, la Commission de Réforme juge cet homme inapte au service militaire pour « pneumothorax »; jusqu'en 1948, aucune manifestation pathologique ne marque ce soi-disant pneumothorax si ce n'est un point de côté intermittent à droite, cependant jamais brutal ni très intense.

C'est en 1948 que survient un premier épisode aigu avec fièvre. A cette époque, l'exploration radiographique révèle un infiltrat non homogène des 2/3 supérieurs de la plage pulmonaire droite, tandis que le 1/3 inférieur est le siège d'une image d'hyperclarté limitée en haut par une ligne nette et horizontale.

Devant une telle complexité des renseignements cliniques et radiologiques, la bactériologie doit apporter la confirmation de ces présomptions : première série de

bacilloscopies directes négatives, même après homogénéisation. La sanction thérapeutique est marquée cependant par une cure de 20 g. de Streptomycine à l'Hôpital de Figeac.

Fin mai 1949 : l'état du malade entraîne une nouvelle cure streptomycinothérapique (24 g.), suivie de la « création » d'un pneumothorax droit par voie mammelonnaire entrtenu trois mois; mais cette collapsothérapie médicale doit être abandonnée, en juillet 1949, en raison de la difficulté des insufflations qui s'accompagnent de gêne respiratoire considérable, comme il sera aisé de l'expliquer plus tard; en effet, le pneumothorax est entretenu en vain dans un kyste aérien authentifié ultérieurement.

Pour mettre en évidence de bacille de Koch dans les crachats, les efforts restent encore vains au cours d'examens directs des expectorations.

En novembre 1949 et en février 1950, deux passages successifs au Centre Régional de Phtisiologie assurent un grand progrès dans l'établissement de la nature de l'association tuberculose et kyste aérien. La bactériologie fait cependant toujours défaut.

L'état général s'avère satisfaisant, tandis que les radiographies et tomographies sont caractérisées encore par la persistance d'une image d'hyperclarté de la base droite, de grand volume, à contour supérieur nettement tranché, et dans la plage pulmonaire supérieure droite, par la présence inchangée d'une infiltration non homogène de densité variable que la tomographie révèle constituée de zones denses et de zones claires.

Devant la négativité de nombreuses bacilloscopies

directes pratiquées auparavant, un espoir subsiste néanmoins par culure sur gélose au jaune d'œuf de Herrold : l'ensemencement est fait le 21 novembre 1949, à partir du liquide de tubage gastrique et la culture permet d'affirmer enfin la présence de bacilles de Koch le 29 décembre 1949.

La conclusion ultime de cette association : tuberculose fibro-caséeuse du poumon droit doublée de cette formation bulleuse prise d'abord pour un pneumothorax partiel spontané, puis pour un kyste aérien, s'exprime dans la confirmation opératoire. En effet, en novembre 1950, à Lyon (Hôpital Edouard-Herriot), l'exérèse du poumon droit livre, d'une part, la preuve anatomopathologique des lésions tuberculeuses du lobe supérieur confirmant la culture positive du Laboratoire de Recherches Phtisiologiques de Purpan, et d'autre part, la volumineuse formation ballonisée se trouve être effectivement un kyste aérien occupant la moitié inférieure du parenchyme.

*
**

Observation N° 9

M^lle C... (Marguerite), âgée de 26 ans, entre au Centre Régional de Phtisiologie de Purpan le 7 novembre 1950, pour effectuer un bilan après une cure de Streptomycine répartie en trois séries de 20, 10 et 20 granmmes, avec association au P.A.S. (250 g.).

L'histoire de la maladie se résume, dans le temps, de la façon suivante :

En 1946, la primo-infection rétrocède après six mois de repos et de calcithérapie.

Puis, en avril 1950, éclate un épisode brutal avec point de côté, toux dyspnée, fièvre à 38° et hémoptysie; la radiographie standard montre un infiltrat du lobe supérieur droit auquel on oppose la streptomycinothérapie associée au P.A.S. Cet infiltrat rétrocède alors, puis apparaît une nouvelle poussée évolutive en septembre 1950; la même thérapeutique fungique est poursuivie.

C'est après cette dernière poussée évolutive, que la malade est hospitalisée, en novembre 1950, au Centre Régional de Phtisiologie. L'examen clinique laisse entrevoir un résultat bénéfique du traitement : l'état général est bon, pas de toux, pas d'expectoration. Parallèlement, la radiographie montre une diminution de l'infiltrat et la vitesse de sédimentation s'est améliorée. Confirmation en est alors demandée sur le plan bactériologique : à partir du liquide de tubage gastrique, les bacilles de Koch ne sont pas trouvés à l'examen direct, et une culture sur milieu de Herrold est ensemencée le 8 novembre 1950; il n'en résulte qu'une réponse négative deux mois plus tard, le 10 janvier 1951.

Par conséquent, à la sortie de cette malade atteinte d'une tuberculose fibro-caséeuse évolutive du lobe supérieur droit, sont notés, le 28 novembre 1950, la persistance d'un bon état général, l'augmentation de poids de 3 kg. en trois semaines, une vitesse de sédimentation à 20 %, les résultats négatifs du laboratoire; en un mot, il s'agissait d'une amélioration clinique nette ne permettant d'envisager d'autre éventualité thérapeutique que le repos et une cure de P.A.S. à domicile.

Mais il faut attendre le résultat d'une seconde culture : celle-ci, pratiquée le jour du départ du Centre Régional

de Phtisiologie, le 28 novembre 1950, affirmait, le 31 janvier 1951, la présence de bacilles de Koch dans le liquide de tubage gastrique. Il est inutile de souligner l'importance prophylactique de la positivité de cette dernière recherche bactériologique : cette personne, cliniquement améliorée, serait ultérieurement susceptible de reprendre son travail, c'est-à-dire celui de dactylographe. Nécessité serait donc de poursuivre les enquêtes par culture pour la réintégration ultérieure dans le milieu professionnel, si ce n'est déjà au sein même de la famille.

⁂

Observation N° 10

M^lle G... (Sylvette), 26 ans, est une jeune malade porteuse d'une tuberculose pulmonaire qui évolue actuellement depuis dix ans.

M^lle G... entre dans la bacillose pulmonaire en juin 1940 par des hemoptysies; au cours de son hospitalisation à l'Hôtel-Dieu, un pneumothorax droit est tenté, puis abandonné au bout de trois mois par suite d'une crise liquidienne.

Durant les trois années qui suivent, un séjour au Sanatorium de Montfaucon est marqué par la tentive d'une nouvelle collapsothérapie, cette dernière à gauche, avec les mêmes échecs que précédemment à droite.

En mai 1943, c'est aux Escaldes qu'un pneumothorax extra-pleural gauche est pratiqué avec de bonnes suites opératoires; la cure se poursuit dans cet établissement jusqu'en 1945.

Enfin, deux passages au Centre Régional de Phtisiologie,

l'un de juin à juillet 1949, l'autre plus prolongé débutant en janvier 1950, sont nécessaires au cours de cette tuberculose pulmonaire évolutive.

En janvier 1949, apparaissent encore des hémoptysies de faible importance; par contre, en juin 1949, celles-ci se renouvellent et leur gravité réclame un traitement antihémorragique.

En janvier 1950, au Centre Régional de Phtisiologie, le bilan clinique s'établit de la façon suivante : amaigrissement notable, fébricule 37°5 à 38°, toux, peu d'expectorations. Les documents radiologiques établissent alors à gauche l'image du pneumothorax extrapleural, tandis que le poumon droit est occupé par une opacité du sommet et une excavation de grand volume au 1/3 moyen, avec un niveau liquide.

Dès lors, une thérapeutique médicale est aussitôt entreprise par une cure de Streptomycine de 21 grammes qui se manifeste par une amélioration clinique : augmentation de poids, disparition de la toux et de l'expectoration, vitesse de sédimentation 20 %, principalement réduction de volume de la spélunque du poumon droit constatée sur le cliché standard. Le P.A.S. est ensuite utilisé : cure de 1.300 grammes à partir de février 1950.

Toutefois, en mai, la radiographie montre la persistance de l'image d'infiltration diffuse non homogène du sommet du poumon droit, dont le 1/3 moyen présente la même perte de substance qui a augmenté de volume. Le mois suivant, en juin, apparaît un épisode hémoptoïque; les faits demeurent sensiblement les mêmes jusqu'en janvier 1951, sans tendance à l'amélioration.

Toute cette observation résume l'aspect clinique de cette longue évolution. Quels sont les résultats fournis par la bactériologie ?

Des examens directs, au nombre de trois, révèlent le caractère bacillifère des crachats :

— en janvier 1950;

— en août 1950;

— en janvier 1951.

Pour poursuivre une thérapeutique médicale, il est alors nécessaire de recourir à la culture dont les souches obtenues permettront de fixer lla sensibilité de ce bacille tuberculeux à la Streptomycine et au P.A.S.

Mais il faut quatre tentatives d'ensemencement sur milieu de Herrold pour obtenir une primo-culture; les résultats sont en effet négatifs :

— sur le liquide de tubage gastrique, en juin 1950;

— sur les crachats, en novembre 1950;
en décembre 1950.

La primo-culture ne sera obtenu positive que le 23 janvier 1951, à la quatrième tentative.

C'est alors, qu'au début de février 1951, les crachats de trois jours consécutifs sont rassemblés en vue d'un ensemencement sur milieu de culture dont les résultats sont d'emblée positifs, fournissant les souches nécessaires à leur évaluation de sensibilité à la Streptomycine et au P.A.S.

Observation N° 11

M. C... (Antonio) est un ouvrier âgée de 51 ans qui, du fait de son activité professionnelle de mineur, a été soumis au risque silicogène. Toute son histoire de silicotique évolue au cours de quelques années; ce temps prend toute son importance en vue d'une expertise médico-sociale dans l'éventualité de cette silicose qui va se compliquer.

Il n'y a aucun antécédent pathologique particulier à signaler.

Par contre, son passé professionnel s'établit ainsi :

— 1941-1943 : M. C... est employé comme manœuvre de fond à la Société des Produits Azotés de Saint-Béat.

— 1943-1944 : ouvrier spécialisé mineur au Service du Travail Obligatoire pendant l'occupation allemande.

— 1946-1948 : mineur d'extraction au marteau pneumatique en galerie à Baudéou.

Les premiers signes de silicose apparaissent en 1948 par de la dyspnée et une asthénie marquée; en décembre 1949, l'interruption de travail est pronocée sur la déclaration de silicose.

Rapidement, en janvier 1950, la gravité de l'état général, en particulier l'amaigrissement du malade, nécessite son hospitalisation au Centre Régional de Phtisiologie, où le diagnostic de silicose-tuberculose est porté. Comme éléments de présomption radiographique : le cliché standard montre à cette époque, aux poumons droit et gauche,

des images micronodulaires très diffuses de caractère manifestement silicotique; au sein d'un infiltrant sous-claviculaire gauche reconnu précédemment, se précise à la tomographie : un perte de substance polycyclique pour laquelle la radiologie ne permet pas d'affirmer le diagnostic de caverne tuberculeuse.

Mais la bacilloscopie directe s'avère négative; par contre, les bacilles de Koch sont retrouvés dans les crachats, à la suite d'une culture effectuée le 18 juillet 1950, positive deux mois plus tard, le 20 octobre.

L'évolution a fourni des signes cliniques patents depuis février 1950 : à l'examen pulmonaire, se manifestent un syndrome cavitaire net du sommet gauche, une respiration rude et des râles humides dans les deux champs. Les signes fonctionnels se sont accrus par une dyspnée permanente et une abondante expectoration muco-purulente nummuliforme. Le retentissement cardiaque a été marqué d'une hypertrophie du cœur droit.

En conclusion : les signes radiologiques réticulo-micronodulaires non évolutifs chez un sujet soumis au risque silicogène, ont authentifié la silicose à manifestation fonctionnelle précoce, puisque les premiers symptômes fonctionnels se sont manifestés quatre ans après le début d'exposition au risque, si l'on compte des arrêts d'activité professionnelle.

L'association silico-tuberculeuse débattue sur les clichés radiographiques et tomographiques a été démontrée d'une façon indubitable par la présence de bacilles de Koch mis en évidence par culture. Cet état entraîne, après expertise, une invalidité totale de 100 % avec un pronostic particulièrement défavorable.

CONCLUSION

1° En matière de diagnostic bactériologique de la tuberculose pulmonaire, la culture du bacille de Koch occupe une place sans cesse grandissante : c'est la pièce à conviction absolue dont dispose le Pneumo-Phtisiologue parmi les preuves relatives de la clinique, de la radiologie, de l'endobronchoscopie, des épreuves cutanées à la tuberculine et de la sérologie.

Elément de pronostic, indicateur des effets de la thérapeutique antituberculeuse médicale ou chirurgicale, le résultat d'une culture se double, en outre, d'un intérêt hygiénique, épidémiologique et médico-social. Devant l'expertise d'une silico-tuberculose, au sein de la famille où pèse la menace d'une contaminateur bacillaire, à l'occasion du placement soit en Sanatorium, soit en Préventorium, ou de la poursuite du séjour en milieu de cure pour satisfaire les exigences administratives, les examens directs de la bactériologie, quelle que soit leur répétition, ne procurent pas toujours de sécurité suffisante pour affirmer l'émission de bacilles de Koch chez des malades porteurs de pneumopathies tuberculeuses.

2° Dans la deuxième partie de notre travail, surtout expérimentale, nous avons rapporté les résultats de la pratique du milieu solide de Herrold, gélose au jaune d'œuf, appliqué à la mise en évidence du bacille de Koch

dans les cas où la multiplicité des bacilloscopies directes, même après homogénéisation, avait abouti à des échecs. Se basant sur une totalité de 937 cultures, la rectification du diagnostic bacillaire enregistrée dans 26,8 % des examens a solidement confirmé les divers espoirs théoriques fondés en cette méthode. Telle est l'importante contribution apportée par la culture pour la découverte des bacilles acido-résistants.

De plus, l'étude critique de la culture sur le milieu solide de Herrold a conduit à une confrontation des deux procédés de recherche biologique du bacille de Koch, au sujet desquels le dilemne interrogatif se pose : ensemencer pour cultiver, ou bien inoculer pour reproduire la maladie expérimentale chez le cobaye ? Les chiffres recueillis au cours de notre séjour au Laboratoire de Recherches Phtisiologiques de Purpan ont répondu éloquemment : la culture et l'inoculation ne sont pas deux rivales qui s'excluent; au contraire, elles se complètent dans le but de restreindre le plus possible la tuberculose pulmonaire dénommée « fermée ». Sur le plan pratique, l'association de la culture à l'inoculation est matériellement réalisable.

3° La mesure de la sensibilité bacillaire à la Streptomycine (ou aux autres médications chimiques) fournit le précieux critère du moment où il faut interrompre le traitement fungique (ou la chimiothérapie), instaurer une association médicamenteuse; elle nous a mené au centre des problèmes biologiques de l'adaptation, de la mutation, de la sélection des germes au sein d'une population mycobactériale, phénomènes qui comportent une incidence si concrète sur la façon de conduire le traitement médical « spécifique » contre la tuberculose pulmonaire et sur les

conceptions de la prophylaxie antituberculeuse contemporaine.

Pour mettre en évidence la résistance du bacille de Koch, l'utilisation du milieu solide de HERROLD contenant des concentrations croissantes de Streptomycine ou de P.A.S. a constitué, d'après les chiffres obtenus, un procédé précis dont la primo-culture des sécrétions bronchopulmonaires des malades soumis à une thérapeutique de P.A.S.-Streptomycine ; cet isolement des colonies mycobactériales sur la primo-culture ou sur la culture-test offre, en outre, l'avantage d'une discrimination bactériologique des souches qui envahissent le malade.

En orientant le Test de sensibilité sur milieu solide de HERROLD vers une interprétation quantitative, la technique permet de renseigner approximativement sur le pourcentage respectif des bacilles résistants ou sensibles à la Streptomycine.

VU :
Le Président de la Thèse,
G. ANDRIEU.

VU :
Le Doyen,
LEFEBVRE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 15 juin 1951.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Schwalbe (J.). — Gesammelte Werke Von Robert Koch, Leipzig, 1912.

[2] Isemein (L), Grégoire, Lallemand (M.). — Le diagnostic des opacités radiologiques du lobe moyen, *Presse Médicale*, 24 juin 1950.

[3] Dufourt (A.), Mounier (P.), Kühn. — Résultats de 4 ans d'endoscopie bronchique au cours de la primo-infection, *Presse Médicale*, 8 janvier 1949.

[4] Giraud (P.). — Sur la valeur pratique des réactions cutanées à la tuberculine, *Presse Médicale*, 13-5-1950.

[5] Dufourt (A.). — Vicissitudes et fluctuations de l'allergie tuberculeuse de la peau, *Concours Médical*, 26 février 1949.

[6] Tapie (J.), Laporte (J.). — Intérêt pratique du virage des cicatrices d'anciennes cuti-réactions négatives au moment de la primo-infection tuberculeuse, *Concours Médical*, 10 juin 1950.

[7] Middlebrook, Dubos, Gardner, René (J.). — *The Journal of Experimental Medecine*, n° 88, 1948.

[8] Gernez-Rieux (Ch.), Tacquet (A.). — Intérêt de la réaction d'hémagglutination pour le diagnostic de la tuberculose et le contrôle de la vaccination par le B.C.G., *Presse Médicale*, 7 juin 1950.

[9] Bernard (E.). — Phtisiologie humaine : aspects cliniques et médico-sociaux, Masson, 1946.

[10] Werner (H.). — Trois ans de dépistage radioscopique de la primo-infection des adolescents, *Presse Médicale*, 18 juin 1949.

[1]1 Brocard (H.), Basset (G.). — La valeur du dépistage systématique de la tuberculose, *Presse Médicale*, 18 juin 1949.

[12] Brocard (H.). — Les primo-infections phtisiogènes, *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 14 juin 1949.

[13] Bernard (E.), Kreis (B.), Levaditi (J. C.). — Techniques de Laboratoire en pneumologie, Institut Pasteur, Flammarion, 1949.

[14] Brun iJ.) Viallier (J.), Kalb (J.). — L'acide paraminosalicylique. Discussions des indications thérapeutiques actuelles au cours de la tuberculose pulmonaire, *Revue Française de la Tuberculose*, n^{os} 11 et 12, 1949.

[15] Davy (E.). — Avantages et inconvénients des méthodes de prélèvement employées au cours de la tuberculose pulmonaire pour la recherche du bacille de Koch, *Presse Médicale*, 1er janvier 1949.

[16] Warnery (H.), Gousse, Courtadou (J.), Monod (O.). — Le lavage de bronches simple dirigé dans la recherche du bacille de Koch, *Revue Française de la Tuberculose*, n^{os} 9 et 10, 1948.

[17] Le Melletier (J.), Diacre (P.). — Poussée évolutive avec ensemencement bilatéral après lavage bronchique diagnostic, *Revue Française de la Tuberculose*, n^{os} 1 et 2, 1949.

[18] Renoux (G.-E.), Français (A.). — La recherche du bacille tuberculeux par la culture du prélèvement laryngé, *Presse Médicale*, 8 avril 1950.

[19] Gernez-Rieux (Ch.), Breton (A.), Sevin (A.). — Recherche du bacille tuberculeux par le lavage pulmonaire, *Revue Française de la Tuberculose*, n^{os} 9 et 10, 1948.

[20] Bezançon, Braun (P.), Meyer (A.). — La recherche systématique du bacille de Koch dans l'expectoration au cours des suppurations broncho-pulmonaires, *Bulletin de l'Académie de Médecine*, n° 24, 23 juin 1936.

— La valeur pratique de la culture des crachats pour le diagnostic des tuberculoses paucibacillaires, *Bulletin de l'Académie de Médecine*, n° 6, 11 février 1936.

[21] Duroux (A.), Marty (J.), Tablusse Ablard. — Images bulleuses du poumon et tuberculose, *Revue Française de la Tuberculose*, n^{os} 5 et 6, 1949.

[22] Huguenin (R.), Fauvet (J.), Bourdin (J.). — Cancer et tuberculose, *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 2 octobre 1949.

[23] Courtois (R.). — La tuberculo-pneumoconiose des houilleurs, Masson, 1939.

[24] Duvoir. — La prévention et la réparation des pneumoconioses, Imprimerie Nationale, 1941.

[25] Nicod (J.-L.). — La silicose pulmonaire, *Journal de Médecine*, Leysin, n° 2, mars-avril 1945.

[26] Calmette (A.). — L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux, Masson, 1936.

[27] Rist (E.). — La Tuberculose, Flammarion, 1939.

[28] Mazel (E.), Brun (J.), Viallier (J.). — Tuberculose de surinfection chez le personnel soignant en milieu hospitalier, leur prophylaxie. Société de Médecine du Travail de Lyon. Séance du 26 novembre 1950, *Presse Médicale*, 7 février 1951,

[29] Brun (J.), Viallier (J.), Pinet (F.). — Les surinfections exogènes et leurs incidences pulmonaires et extra-pulmonaires. Déductions prophylactiques, *Revue Française de la Tuberculose*, n^{os} 11 et 12, 1949.

[31] Bezançon (F.), Braun (P.), Frey (M^{me}). — Le nourrisson après contact tuberculeux. Académie de Médecine. Séance du 20 juillet 1937.

[32] Lotte (A.). — Résultats de la prophylaxie antituberculeuse chez l'enfant par le placement à l'Œuvre Grancher, *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 2 janvier 1950.

[33] Troisier (J.), Bariéty (M.), Brouet. — Primo-infection tuberculeuse maligne de l'adolescent, *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 9-3-1939.

— Primo-infection tuberculeuse maligne de l'adulte jeune. Société Française de la Tuberculose. Compte rendu de la Séance du 13 mars 1943.

[34] Duffourt (A.). — Les primo-infections tuberculeuses malignes de l'adulte, *Presse Médicale*, 31 août 1946.

[35] Tissot (F.) (Saint-Gervais). — Observations d'enfants tuberculisés par un seul contact avec des sujets contagieux, *Revue Française de la Tuberculose*, n^os^ 3 et 4, 1949.

[36] Bernard (E.), Cros-Décam. — Enquête sur la tuberculose évolutive de l'enfant de 4 à 15 ans. Notamment sur la question de fréquence et sur l'orientation vers les stations de cure, *Revue Française de la Tuberculose*, n^os^ 9 et 10, 1948.

[37] Pruvost (P.), Teyssier, Grenet, Gosset (M^lle^). — Préventorium et lésions pulmonaires torpides, *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 14 mai 1949.

[38] Joussaume (A.). — Discussion sur les conditions d'hospitalisation des tuberculoses pulmonaires torpides, *Presse Médicale*, 29 juillet 1950.

[39] Belbenoît (S.), Lesaffre (V.). — Le malaise préventorial, *Presse Médicale*, 20 janvier 1951.

[40] Lowys (P.). — Le rôle actuel du Sanatorium d'enfants dans la lutte antituberculeuse, *Presse Médicale*, 7 juin 1950.

[41] Berthet (E.). — La pénurie des lits d'hospitalisation pour la tuberculose pulmonaire impose une politique nouvelle de l'organisation sanatoriale, *Presse Médicale*, 29 juillet 1950.

[42] Renseignements dus à l'obligeance du Dr A. Delaude, et recueillis durant son séjour aux Etats-Unis dans les Laboratoires des Drs W. H. Feldman, H. G. Karlson de la Mayo Foundation à Rochester-Minnesota.

[43] Gastinel. — Précis de Bactériologie, Masson, 1949.
— Historique de la culture du bacille de Koch extraite de : Mitteilungen aus dem Kaiserlige Gesundheit-Samte, volume II, 1884.

[44] Steinmetz (M.), Tarshis. — Les milieux de culture du bacille de Koch, utilisés dans la détermination de la sensibilité aux antibiotiques (Veterans-Administration). Congrès de Bactériologie de Détroit. Minutes de la VIe Conférence sur la Streptomycine, 24 octobre 1948.

[45] Delaude (A.). — Contribution à l'étude des bacilles tuberculeux résistant à la Streptomycine et au P.A.S., *Thèse Doctorat de Médecine*, Toulouse, 1950.

[46] Karlson (H. G.), Needham (G.). — Mesure de la sensibilité à la Streptomycine du bacille tuberculeux par utilisation d'un milieu agar-agar au jaune d'œuf, *Procedings Staff, Meeting of the Mayo Clinic*, n° 23, septembre 1948.

[47] Karlson (H. G.), Delaude (A.), Needham (G.). — L'emploi de la gélose au jaune d'œuf pour la mise en évidence des bacilles tuberculeux résistant à la Streptomycine et au P.A.S., *Annales de l'Institut Pasteur*, t. 78, janvier 1950.

[48] Hauduroy (P.). — Valeur comparée des méthodes de culture et d'inoculation pour le diagnostic de la tuberculose, *Annales de Biologie Clinique*, n° 1, janvier-février 1950.

[49] Bezançon (F.), Braun (P.), Meyer (A.). — Sur la valeur pratique de la culture du bacille de Koch dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire, *Revue Française de la Tuberculose*, nos 11 et 12, 1948.

[50] Petroff. — Dissociation des bacilles tuberculeux, *American Review of Tuberculosis*, n° 19, 1929.

[51] Laporte (R.). — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, n^{os} 118 et 119, 1935.

[52] Birkhaug iF.). — *Annales de l'Institut Pasteur*, t. 54, 1935.

[53] Hauduroy (P.). — Inventaire et description des bacilles para-tuberculeux, Masson, 1946.

[54] Gordon (R. E.). — La classification des bactéries acido-résistantes, *Journal of Bacteriology*, t. XXXIV, 1937.

Gordon (R. E.), Hagan (W. H.). — La classification des bactéries acido-résistantes, *Journal of Bacteriology*, t. XXXVI, 1938.

[55] Hauduroy (P.), Chain (E.), Florey (H.), Jensen (K. A.), Penso (G.), Trefouel (J.), Wells. — Bacilles tuberculeux et para-tuberculeux, Masson, 1950.

[56] Lowys (J.), Levaditi (J. C.). — Nécessité d'associer la culture à l'inoculation au cobaye pour la mise en évidence du bacille de Koch dans les produits paucibacillaires infectés secondairement, *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. 128, 1938.

[57] Tison (F.) (Passy). — Sensibilité comparée de la culture et de l'inoculation au cobaye pour la recherche des bacilles tuberculeux, *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 2 février 1949.

[58] Dubos (R.). — Bacterial and mycotic Infections of Man, New-York, 1947.

Dubos (R.), Middlebrook (G.). — Milieux de culture pour le bacille tuberculeux, *American Review of Tuberculosis*, n° 4, 1947.

[59] Gernez-Rieux (Ch.), Sevin (A.), Spy (M^{lle} C.). — Le milieu de Dubos, son application au diagnostic de la tuberculose pulmonaire, *Annales de l'Institut Pasteur de Lille*, n° 1, 1948.

[60] Bernard (E.), Kreis (B.), Braun (P.). — La culture des produits pathologiques sur les milieux de Dubos et son intérêt dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire, *Annales de l'Institut Pasteur*, t. II, 1949.

[61] Holm, Lester (V.). — *Acta Tuberculosa Scandinaviae*, vol. 16, fasc. 3 et 4, 1949.

[62] Jenen (K. A.), Binsley (J.). — *Acta Tuberculosa Scandinaviae*, vol. 13, fasc. 20, 1946.

[636] Rouques (L.). — Une méthode rapide pour déterminer la virulence des bacilles tuberculeux. La réaction de Dubos au rouge neutre, *Presse Médicale*, 24-2-1951.

[64] Viallier (J.), Tigaud (J.). — La réaction de Dubos au rouge neutre. Réaction cytochimique du bacille tuberculeux en rapport avec sa virulence, *Journal de Médecine de Lyon*, n° 31, 1950.

[65] Ravina (A.). — Nouveaux progrès de la chimiothérapie antituberculeuse, *Presse Médicale*, 16 avril 1949.

— L'activité antituberculeuse de certaines substances en particulier de la Néomycine, *Presse Médicale*, 24 décembre 1949.

[66] Waksman, Lechevalier. — La Néomycine nouvel antibiotique actif sur les bacilles devenus streptomycino-résistants, *Archives of Biochemistry*, n° 55, 1948.

— Waksman, Hutchinson, Katz. — Activité de la Néomycine sur le Mycobacterium Tuberculosis, *American Review of Tuberculosis*, n° 7, 1949.

[67] Plichet (A.). — Un nouvel antibiotique contre la tuberculose: la Viomycine, *Presse Médicale*, 17 février 1951.

[68] Werner (Ch.), Trompsette (R.). — Emploi de la Viomycine en clinique humaine, *American Review of Tuberculosis*, n° 1, 1951.

[69] Domack (G.). — La chimiothérapie de la tuberculose sous l'angle des antibiotiques, *Scheweizerische Zeitschrift für Pathologie und Bacteriologie*, t. XII, vol. 5, 1949.

LEVADITI (J. C.). — Etude expérimentale de l'activité curative des antibiotiques d'origine fungique ou végétale, *Schweizerische Zeitschrift für Pathologie und Bacteriologie*, t. XII, vol. 5, 1949.

[70] FELDMAN (W. H.), HINSHAW. — Effet de la promine dans la tuberculose expérimentale, *Prodecings Staff, Meeting of the Mayo Clinic*, 15, 1940.

FELDMAN (W. H.). — Chimiothérapie de la Tuberculose, *Journal Royal Institute Publish Health*, n° 9, 1946.

[71] BERNARD (E.), KREIS (B.), LOTTE (A.). — Rapport sur le traitement de la tuberculose pulmonaire par la Streptomycine (enquête sur 255 malades), *Revue Française de la Tuberculose*, n^{os} 3 et 4, 1948.

[72] BERNARD (E.), KREIS (B.), LOTTE (A.). — La streptomycino-résistance selon les formes de la tuberculose et son incidence sur la conduite du traitement, *Presse Médicale*, 22 octobre 1949.

[73] LINZ (R.). — Remarques sur la résistance à la Streptomycine acquise par le bacille tuberculeux. Congrès de l'Union Internationale contre la Tuberculose, Copenhague, 3-6 septembre 1950, Cf : *Presse Médicale*, 17-24 février 1951.

[74] LONG (E.), FÉREBÉE (S. H.). — Enquête de contrôle sur le traitement à la Streptomycine, dans la tuberculose pulmonaire, *American Review of Tuberculosis*, n° 62, 1950.

[75] JENSEN (K. A.). — Etudes biologiques de la streptomycinothérapie, *Acta Tubercul. Scandinaviae*, n° 31, 1949.

[76] PYLE (M.). — Sur le mécanisme biologique intime de la streptomycino-résistance.

Nombre relatif de bacilles tuberculeux résistants dans les crachats des malades avant et pendant le traitement à la Streptomycine, *Procedings Staff, Meeting of the Mayo Clinic*, n° 22, 1947.

[77] Youmans (G. P.), Williston (E. H.). — Augmentation de la résistance du bacille tuberculeux à la Streptomycine, *Procedings Staff, Meeting of the Mayo Clinic*, n° 21, 1946.

[78] Saenz (A.), Canetti (G.). — La streptomycino-résistance du bacille de Koch en fonction de la dose de Streptomycine administrée, *Revue Française de la Tuberculose*, n°s 13 et 14, 1949.

[79] Meyer (A.). — Sur quelques questions posées actuellement par le traitement de la tuberculose pulmonaire par la Streptomycine, *Revue Française de la Tuberculose*, n°s 5 et 6, 1948.

[80] Bernard (E.), Kreis (B.). — Etudes cliniques sur la streptomycino-résistance dans la tuberculose, *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 10 septembre 1950.

[81] Bernard (E.), Nouvion, Coletsos (P. J.), Kreis (B.). — Abaissement du risque de streptomycino-résistance sous l'action d'un traitement conjugué. Streptomycine, Sulfone, *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 4 juillet 1950.

[82] Denepoux (R.). — Tuberculose pulmonaire et essais thérapeutiques par l'association Streptomycine-P.A.S. Sulfone, *Thèse de Doctorat de Médecine*, Lyon, 1950.

[83] Véran (P.), Rist (N.). — La résistance du bacille de Koch au P.A.S., son abaissement possible par l'association de Sulfone au P.A.S. Congrès de l'Union Internationale contre la tuberculose, Copenhague, 3-6 septembre 1950.

[84] Véran (P.). — Limites et risques du traitement de la tuberculose pulmonaire non miliaire par le P.A.S., *Bulletin de l'Académie de Médecine*. Séance du 16 janvier 1951, *Presse Médicale*, 27 janvier 1951.

[85] Spendlove (G. O.), Cummings, Fackler, Michael (M.). — Augmentation de la croissance du Mycobacterium Tuberculosis sous l'action de la Streptomycine, *Public Health Reports Journal of Bacteriology*, n° 55, 1948.

[86] Michael (M.). — Rapport concernant des souches de bacilles de Koch dont la pousse est apparemment accrue par la Streptomycine. Congrès de Bactériologie de Détroit, Minutes de la VI[e] Conférence sur la Streptomycine, 24 octobre 1948.

[87] Piéchaud (F.), Fréour (P.), Nappée (J.). — Phtisie aiguë à germes d'emblée streptomycino-résistants chez un Interne de Sanatorium : du rôle de la réinfection exogène. Société Française de la Tuberculose. Séance du 13 janvier 1951.

[88] Canetti (G.), Saenz (A.), Thibier (R.), Chevassu (J.), Périgny. — Tuberculose de réinfection à bacilles streptomycino-résistants contractée au Laboratoire. Société Française de la Tuberculose. Séance du 13 janvier 1951.

[89] Gernez-Rieux (Ch.), Breton (A.), Delwaulle. — Limites et dangers du traitement de la tuberculose pulmonaire par la Streptomycine. Concours Médical, 30 avril 1949.

[90] Bernard (E.), Aujaleu. — Influence des thérapeutiques nouvelles sur l'orientation de la lutte antituberculeuse. XXX[e] Congrès d'Hygiène, Paris, octobre 1950.

[91] Wolinsky (E.), Reginster (A.), Steenken (W.). — Les bacilles tuberculeux résistants à l'antibiotique chez les malades sous traitement à la Streptomycine, *American Review of Tuberculosis*, n° 58, 1948.

[92] Dufourt (A.), Brun (J.), Viallier (J.), Kalb (J.). — Tuberculoses pulmonaires à bacilles streptomycino-dépendants aggravées par la Streptomycine. Société Française de la Tuberculose. Séance du 18 novembre 1950.

[93] Gernez-Rieux (Ch.), Sevin (A.), Cheffert (M[lle]). — Etude comparative des procédés de recherche de la streptomycino-résistance du bacille de Koch «in vitro» et «in vivo », *Revue Française de la Tuberculose*, n[os] 3 et 4, 1949.

[94] Gernez-Rieux (Ch.), Breton (A.), Delwaulle (P.). — Valeur des tests actuels de la streptomycino-résistance pour la conduite du traitement de la tuberculose pulmonaire par la Streptomycine, *Revue Française de la Tuberculose*, n^{os} 1 et 2, 1950.

[95] Youmans (G. P.). — Méthodes pour indiquer le taux de sensibilité à la Streptomycine du bacille de Koch sur milieu solide. Congrès de Bactériologie de Détroit. Minutes de la VI^{e} Conférence sur la Streptomycine, 24 octobre 1948.

[96] Benda (R.), Urquia (D.). — Mesure rapide de la streptomycino-résistance des bacilles tuberculeux, *Presse Médicale*, 22 juillet 1950.

[97] Youmans (G. P.), Williston. — Procedings Society Exp. *Biological and Medical*, n° 68, 1948.

[98] X... — Extracts of Public Health Reports Tuberculosis Control Iissues, Washington, 6 mai 1949.

[99] Sohier, Kourilsky. — Méthodes indirectes de diagnostic de l'infection tuberculeuse.

— Sohier, Trimberger, Juillard. — Diagnostic de l'infection tuberculeuse par la réaction d'hémagglutination, type Middlebrook - Dubos, modifiée.

— Congrès de Biologie Clinique de Lyon (5, 6, 7 mai 1950). Cf. : *Annales de Biologie Clinique*, n° 4, juillet-août 1950.

[100] Baudot (J.), Barrié. — Un an de Streptomycine dans le traitement de la Tuberculose Pulmonaire. Réunion de Phtisiologie du Sud-Ouest, Bordeaux (30 avril 1949). Cf. : *Revue Française de la Tuberculose*, n^{os} 7-8, 1949.

— Baudot (J.), Delaudé (A.). — Peut-on retarder ou éviter parfois l'apparition de Bacilles Tuberculeux résistants à la Streptomycine chez des malades traités par cet antibiotique, *Revue Française de la Tuberculose*, n^{os} 9-10, 1949.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION. 9

PREMIERE PARTIE

La tuberculose pulmonaire : Diagnostic bactériologique et recherche de la contagiosité. 15

I. Les éléments du diagnostic de la tuberculose pulmonaire. 15

II. La signification de la présence du Bacille de Koch recherché dans les expectorations au moyen de la culture. 24

III. Les répercussions prophylactiques de la culture positive. 40

DEUXIEME PARTIE

La culture diagnostique du Bacille de Koch sur milieu de HERROLD *et les résultats obtenus*. 53

I. Technique de la culture sur milieu solide : le milieu gélose au jaune d'œuf de HERROLD. . . . 54

II. Les résultats obtenus sur milieu de HERROLD. 67

TROISIEME PARTIE

L'application de la culture du Bacille de Koch aux tests de sensibilité. 77

I. Le traitement « spécifique » de la tuberculose pulmonaire. 78

II. Les tests de sensibilité à la Streptomycine et au P. A. S. sur milieu de HERROLD. Les résultats obtenus. 87

DOCUMENTATION CLINIQUE : Observations des malades. . . . 101

CONCLUSION. 119

BIBLIOGRAPHIE. 123